

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Chirurgische Resektion von Thymomen:
Erfahrungen und Langzeitergebnisse an einem thoraxchirurgischem Zentrum

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannes Guth

2013

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Chirurgische Resektion von Thymomen:
Erfahrungen und Langzeitergebnisse an einem thoraxchirurgischem Zentrum

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannes Guth

2013

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichtserstatter:

Prof. Dr. H.-S. Hofmann

2. Berichtserstatter:

Prof. Dr. B. Schalke

Tag der mündlichen Prüfung:

16.06.2014

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| | |
| 1. Einleitung | 1 |
| | |
| 2. Grundlagen | 4 |
| 2.1 Embryologie, Anatomie und Histologie des Thymus | 4 |
| 2.1.1 <i>Embryologie des Thymus</i> | 4 |
| 2.1.2 <i>Anatomie des Thymus</i> | 4 |
| 2.1.3 <i>Histologie des Thymus</i> | 5 |
| 2.1.4 <i>Histophysiologie des Thymus</i> | 6 |
| 2.1.5 <i>Altersinvolution des Thymus</i> | 7 |
| 2.2 Pathologie | 8 |
| 2.2.1 <i>Histologische Tumorklassifikation</i> | 9 |
| 2.2.2 <i>Tumorstadium</i> | 10 |
| 2.2.3 <i>Thymom-assoziierte Autoimmunerkrankungen</i> | 11 |
| 2.2.4 <i>Myasthenia gravis</i> | 11 |
| 2.4 Diagnostik | 13 |
| 2.4.1 <i>Bildgebende Diagnostik</i> | 13 |
| 2.4.2 <i>Interventionelle Diagnostik</i> | 14 |
| 2.5 Therapieoptionen | 15 |
| 2.5.1 <i>Chirurgische Behandlung</i> | 15 |
| 2.5.2 <i>Multimodale Behandlung</i> | 16 |
| 2.5.3 <i>Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)</i> | 16 |
| 2.5.4 <i>Alternative Therapiekonzepte: Somatostatinanaloge</i> | 17 |
| 2.6. Medizinische Nachsorge | 17 |
| | |
| 3. Patienten und Methoden | 18 |
| 3.1. Studiendesign | 18 |
| 3.2 Datenerhebung | 18 |
| 3.3 Nachsorgeuntersuchung | 19 |
| 3.4 Nachbeobachtungsdauer | 19 |
| 3.5 Statistische Analyse | 20 |
| | |
| 4. Ergebnisse | 21 |
| 4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs | 21 |
| 4.2 Demographische Daten | 22 |
| 4.2.1 <i>Alters- und Geschlechterverteilung</i> | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3 Klinische und diagnostische Ergebnisse | 23 |
| 4.3.1 <i>Präoperative Diagnostik</i> | 23 |
| 4.3.2 <i>Tumorbedingte und autoimmunologische Symptome</i> | 24 |
| 4.3.3 <i>Auftreten von Zweitmalignomen</i> | 25 |
| 4.4 Multimodale Therapie der Thymome | 26 |
| 4.4.1 <i>Darstellung des Therapieablaufes</i> | 26 |
| 4.4.2 <i>Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)</i> | 29 |
| 4.5 Chirurgie der Thymome | 31 |
| 4.5.1 <i>Chirurgischer Zugangsweg</i> | 31 |
| 4.5.2 <i>Chirurgisches Vorgehen</i> | 31 |
| 4.5.3 <i>Tumorstadium</i> | 32 |
| 4.5.4 <i>Resektionsstatus</i> | 32 |
| 4.5.5 <i>Pathologie</i> | 34 |
| 4.5.6 <i>Postoperative Komplikationen</i> | 35 |
| 4.5.7 <i>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</i> | 35 |
| 4.6 Tumorrezidive, Tumorprogression und krankheitsfreies Überleben | 36 |
| 4.7 Gesamtüberleben und Letalität | 40 |
| 4.7.1 <i>Intraoperative Mortalität und frühpostoperative Letalität</i> | 40 |
| 4.7.2 <i>Gesamtletalität und Gesamtüberleben</i> | 40 |
| 5. Diskussion | 42 |
| 6. Zusammenfassung | 59 |
| 6.1 Limitationen der Studie | 60 |
| 7. Literaturverzeichnis | 61 |
| 8. Anhang | 72 |
| 8.1 Publikation | 72 |
| 8.2 Curriculum Vitae | 73 |
| 8.3 Danksagung | 74 |
| 8.4 Selbständigkeitserklärung | 75 |

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1. Einleitung

Unter dem Begriff Thymome werden epitheliale Neoplasien der Thymusdrüse zusammengefasst. Differentialdiagnostisch unterscheidet man sie von nicht-epithelialen Thymustumoren. Hierzu zählen Thymushyperplasien, thymogene Lymphome, Thymuszysten, Thymuslipome, Thymuscarcinoide und Thymusmetastasen. Weiter müssen nicht thymogene Tumore des vorderen Mediastinums wie Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsentumore, extragonadale Keimzelltumore, Fibrome und Fibrosarkome, Lipome und Liposarkome, und Lymphome differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden .

Thymome sind sehr seltenen Tumoren: ihre Inzidenz beträgt in Europa 0,32 /100 000 Einwohner /Jahr und in den Vereinigten Staaten 0,13 /100 000 Einwohner /Jahr .

Bei Kindern und jungen Erwachsenen sind Thymome sehr selten. Ihre Inzidenz steigt im mittleren Lebensalter mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem vierzigsten und sechzigstem Lebensjahr . Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen .

Thymome stellen ca. 30% aller mediastinalen Tumoren dar. Mit ca. 50% sind Thymome die häufigste Tumorentität im vorderen Mediastinum. 75% der Thymome befinden sich im vorderen Mediastinum, 15% im vorderen-oberen Mediastinum und ca. 6% im oberen Mediastinum. Die restlichen Thymome sind ektop lokalisiert und finden sich beispielsweise intraperikardial, pleural, intrapulmonal, im Nackenbereich oder im Schilddrüseninterstitium .

Typischerweise wachsen Thymome langsam, verdrängend und indolent. 50% der Thymome sind zum Diagnosezeitpunkt noch enkapsuliert ohne angrenzendes Nachbargewebe zu infiltrieren . Allerdings können diese Tumoren auch ein infiltratives und aggressives Wachstumsverhalten zeigen. Demnach sind Thymome als grundsätzlich potentiell maligne Tumoren, mit der Fähigkeit zum infiltrativen Wachstum und zur Metastasierung, anzusehen .

Klinisch präsentieren sich Thymome ausgesprochen heterogen. Langsam wachsende Thymome sind oft lange Zeit klinisch unauffällig und werden meist nur als Zufallsbefund diagnostiziert. Bei asymptomatischen Thymomen wird der Verdacht auf ein Thymom meist durch den Nachweis einer mediastinalen Raumforderung im Rahmen einer Routineröntgendiagnostik des Thorax geäußert .

Demgegenüber können Thymome bei entsprechender Tumorgroße lokale Symptome wie Thoraxschmerz, Husten und Atemnot bis hin zur oberen Einflusstauung als Folge der Kompression oder Infiltration von umliegenden Nachbarorganen verursachen .

Darüber hinaus treten Thymome auffällig oft in Assoziation mit einer Vielzahl autoimmunologischer Erkrankungen auf (siehe Tabelle 1 im Anhang) . Besonders charakteristisch ist die Koexistenz der paraneoplastischen Myasthenia gravis, welche bei ca. 30 - 45% aller Patienten mit einem Thymom diagnostiziert wird. Umgekehrt wird bei ca. 10 - 15% der Patienten mit einer klinisch manifesten Myasthenia gravis im Verlauf ein Thymom festgestellt .

Die klinisch-chirurgische Stadieneinteilung von Thymomen erfolgt üblicherweise nach der sogenannten Masaoka-Klassifikation aus dem Jahr 1981 . Die Klassifikation nach Masaoka basiert auf der makromorphologischen und mikroskopischen Invasivität des Tumors und definiert vier Stadien (Stadium I-IV; s. Tabelle 2).

Histologisch werden Thymome nach der heute gebräuchlichen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 eingeteilt . Dies ist eine Überarbeitung der, von Rosai und Mitarbeiter im Jahr 1999 herausgegebenen, WHO-Klassifikation . Hierbei werden sechs histologische Subtypen unterschieden: Subtypen A, AB, B1, B2, B3 und C (Thymuskarzinom) (siehe Tabelle 2).

Die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes unter Einschluss des mediastinalen Fettgewebes und der angrenzenden Lymphknoten ist der Grundpfeiler in der Behandlung der Thymome und Thymuskarzinome . Insbesondere bei Thymomen im frühen Tumorstadium lässt sich durch eine komplette chirurgische Resektion ein kurativer Ansatz verfolgen .

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von Thymomen sind Daten zur Effektivität und dem Langzeitüberleben nach einer chirurgischen bzw. multimodalen Behandlung nur begrenzt verfügbar.

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Auswertung aller Patienten, welche im Zeitraum von Dezember 1997 bis Mai 2010 in der Abteilung für Herz-, Thorax- und herznahen Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg mit Verdacht auf ein Thymom operiert wurden. Anhand der Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen wurde das Auftreten von

Tumorrezidiven, Tumorprogression und Metastasierung des Tumors erfasst und ausgewertet. Klinisch-pathologische Faktoren wie der Resektionsstatus, die histologischen Tumorsubtypen und das Tumorstadium wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Hierfür erfolgte eine Analyse des Langzeitüberlebens der Patienten.

Abschließend wurden verschiedene Therapiekonzepte und neue zusätzliche Therapieoptionen wie die hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) auf ihren Nutzen geprüft.

2. Grundlagen

2.1 Embryologie, Anatomie und Histologie des Thymus

2.1.1 Embryologie des Thymus

Das retikuläre Grundgewebe der paarig angelegten Organanlagen der Thymusdrüse entsteht beiderseits aus dem entodermalen Epithel der 3. Schlundtasche. In der 6. Embryonalwoche verliert die Thymusanlage ihre Verbindung zur Wand des Schlunddarmes. Die Thymusanlage verlängert sich im weiteren Verlauf nach kaudal und deszendiert, bis sie schließlich im vorderen oberen Mediastinum zu liegen kommt.

Im 3. Fetalmonat wird die rein epitheliale Thymusanlage von auf dem Blutweg eingewanderten, lymphatischen Vorläuferzellen besiedelt. Die lymphatischen Vorläuferzellen stammen aus den fetalen Blutbildungsstätten (extraembryonales Mesenchym, fetale Leber und Milz).

Um das epitheliale Grundgerüst bildet sich aus Mesenchym eine bindegewebige Kapsel. Die paarigen Organanlagen verwachsen in der Medianlinie bindegewebig. Ausgehend von der Kapsel wächst faserreiches Bindegewebe (Septen) und Blutgefäße in das Thymusparenchym ein. Durch die zahlreichen Septen entsteht die typische Läppchenstruktur des Thymus .

2.1.2 Anatomie des Thymus

Beim Erwachsenen liegt der Thymus als zweilappiges Organ im ventralen Bereich des oberen Mediastinums unmittelbar vor der Gefäßgabelung, die durch den Zusammenfluss der rechten und linken V. brachiocephalica gebildet wird. Der Thymus reicht bis an den Herzbeutel heran und ist seitlich von Umschlaggrändern der Pleura costalis und Pleura mediastinalis begrenzt. Dieser Raum zwischen den beiden Pleurasäcken wird oft auch als Thymusdreieck (Trigonum thymicum) bezeichnet. Ventral ist die Thymusdrüse durch lockeres Bindegewebe vom Brustbein getrennt.

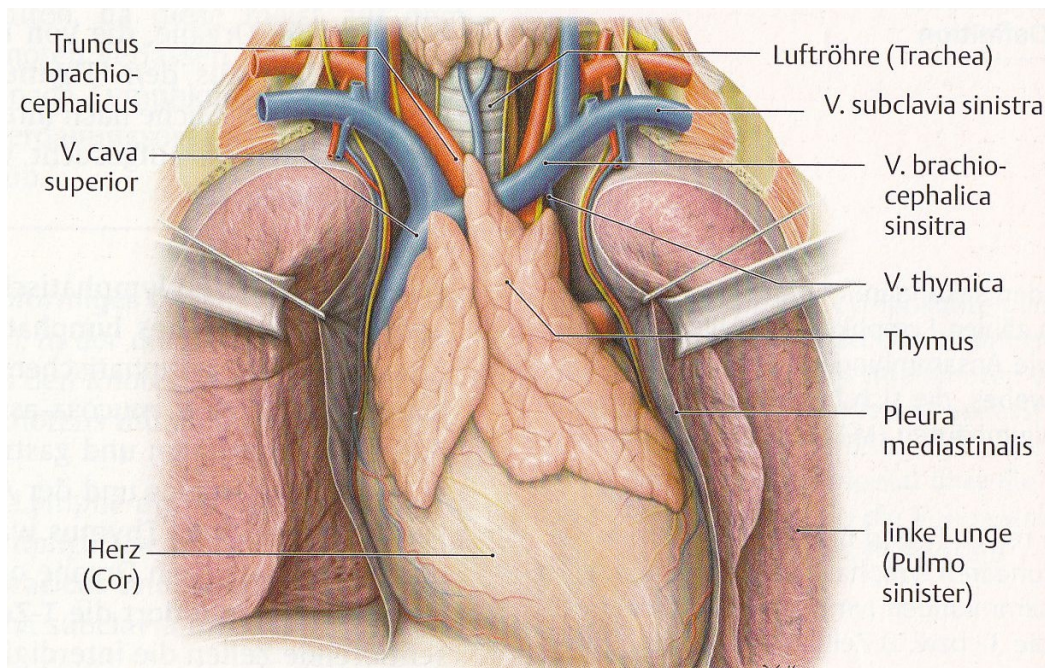


Abbildung 1: Gestalt und Lage des Thymus beim Jugendlichen

Beim Neugeborenen sind die beiden Thymuslappen je etwa 5 cm lang und 2 cm breit und wiegen zusammen 11-13 g. Während seiner größten Ausdehnung, allgemein in der Pubertät, erreicht der Thymus eine maximale Masse von 40 g. Dann liegt er den oberen Abschnitten des Herzbeutels ventral meist direkt auf und liegt vor der V. cava superior, den VV. Brachiocephalicae und dem Aortenbogen. Bei einem kleinen Kind kann sich der Thymus nach kranial unter der Lamina prätrachealis der Fascia cervicalis bis zur Schilddrüse erstrecken. Bei starker Ausbildung kann ein strangförmiger Ausläufer seitlich von Luftröhre und Schilddrüse bis zum Oberrand des Schildknorpels reichen .

2.1.3 Histologie des Thymus

Der Thymus ist aus zwei Lappen aufgebaut, die jeweils von einer schmalen Kapsel aus kollagenem Bindegewebe umschlossen werden. Die von der Kapsel ausgehenden, ins Innere reichenden Bindegewebssepten unterteilen die Thymusrinde in eine Vielzahl miteinander verbundener Läppchen. Blutgefäße und Nerven treten von den Bindegewebssepten in das Thymusparenchym ein. Durch die Bindegewebssepten wird das Rindenparenchym eingekerbt und somit in etliche miteinander verbundene Läppchen (Pseudoläppchen) unterteilt.

Das Thymusparenchym setzt sich aus einem retikulären Maschwerk aus funktionell und strukturell unterschiedlichen Epithelzellen zusammen, die durch Desmosomen untereinander verbunden sind. Das Parenchym des Thymus ist in Rinde und Mark unterteilt.

In der peripheren Rindenzone (Kortex) liegen die T-Lymphozyten unterschiedlicher Entwicklungsstufe im Maschwerk der Epithelzellen dicht gepackt aneinander. Die stark anfärbbare Rindenzone lässt sich mikroskopisch gut von dem blass erscheinenden, zellärmeren, zentral gelegenen Markbereich unterscheiden. Im Mark finden sich vereinzelt die für den Thymus charakteristischen eosinophilen Hassall-Körperchen .

2.1.4 Histophysiologie des Thymus

Die in der Thymusrinde dichtgepackt liegenden unreifen Thymozyten (Lymphozytenvorstufen der T-Linie) sind durch Proliferation aus den eingewanderten Vorläuferzellen entstanden. Ihre Immuntoleranz und ihre Immunkompetenz erhalten die unreifen Thymozyten durch den engen Kontakt mit den epithelialen Rindenzellen. Die Thymusepithelzellen erzeugen durch Hormone und humorale Faktoren (z.B. Thymopoietin, Thymulin, Thymosine) das Mikromilieu für die Prägung der pluripotenten Stammzellen zu immunkompetenten T-Lymphozyten. In der Rindenzone findet die positive Selektion der Thymozyten statt. Hierbei wird geprüft, ob die Thymozyten T-Zell-Rezeptoren entwickelt haben welche in der Lage sind die körpereigenen MHC (Major Histocompatibility Complex) Moleküle als solche zu erkennen. Die ausgesonderten Thymozyten gehen zugrunde und deren Zelltrümmer werden von Makrophagen phagozytiert.

Anschließend findet, nach Passage der verbliebenen T-Lymphozyten von der Rindenzone ins Mark, die positive Selektion statt: Alle Thymozyten, deren T-Zell-Rezeptoren eine zu hohe Affinität zu den zahlreich dargebotenen körpereigenen Antigenen besitzen, werden aussortiert. Nur ein kleiner Teil wird somit als reife, immunkompetente T-Lymphozyten über spezielle Venulen an der Mark-Rindengrenze in die Blutzirkulation entlassen. Diese immunkompetenten T-Lymphozyten siedeln sich in den nachgeordneten sekundären lymphatischen Organen an. Die T-Lymphozyten können die sekundären lymphatischen Organe jederzeit verlassen und im Sinne einer Rezirkulation in das Mark des Thymus zurückkehren .

2.1.5 Altersinvolution des Thymus

Das Thymusgewebe unterliegt ab der Pubertät einer physiologischen Altersinvolution, wodurch es sich allmählich zurückbildet. Hierbei wird das Thymusparenchym weitgehend durch Fettgewebe ersetzt (sog. Thymusfettkörper). Am stärksten ist die Rinde betroffen, das Mark bleibt als dünner Strang meist weitgehend erhalten. Die Rückbildung der Thymusdrüse schreitet bis zur 5. Lebensdekade fort. Funktionstüchtige Thymusreste, eingebettet in den retrosternalen Thymusfettkörper, bleiben bis ins hohe Lebensalter bestehen. Der Thymus besitzt somit zeitlebens die Fähigkeit reife immunkompetente T-Lymphozyten nachzubilden .

2.2 Pathologie

2.2.1 Histologische Tumorklassifikation

Thymome sind epitheliale Neoplasien der Thymusdrüse. Die neoplastischen epithelialen Zellen sind das charakteristische histologische Element von Thymomen. Neben dieser epithelialen neoplastischen Komponente existiert eine benigne lymphozytäre Begleitkomponente in unterschiedlich starker Ausprägung. Es gibt verschiedene histologische Klassifikationen von Thymomen.

Eine der ersten häufig verwendeten histologischen Einteilungen von Bernatz und Mitarbeiter aus dem Jahr 1961 basiert auf dem vorherrschenden Zelltyp der Thymome. Es wird in vier unterschiedlichen Kategorien zwischen vorwiegend lymphozytären, epithelialen, gemischten (lymphoepithelialen) und spindelzelligen Thymomen unterschieden. Diese Einteilung korrelierte allerdings nicht mit der Prognose.

Rosai und Levine unterteilten 1976 die malignen Thymustumore entsprechend der makroskopisch beurteilbaren Invasivität des Tumors. Hierbei unterschieden sie zwischen nichtinvasiven (benignen) Thymomen mit intakter Tumorkapsel und invasiven (malignen) Thymomen mit infiltrierter Tumorkapsel.

Die Arbeitsgruppe um Müller-Hermelink veröffentlichte 1986 eine weitere Einteilung für epitheliale Thymustumoren. Ihre „histogenetische“ Klassifikation orientierte sich an der Morphologie des normalen Thymus und dem vermuteten Ursprung der neoplastischen Tumorzellen. Nach morphologischen Kriterien werden hier unterschiedliche Subtypen von sog. organotypischen Thymomen den nicht-organotypischen Thymuskarzinomen gegenübergestellt. Bei den organotypischen Thymomen wird zwischen medullären, gemischten, prädominant kortikalen, kortikalen und hochdifferenzierten Thymomen unterschieden.

Daneben existiert die heterogene Gruppe der nicht-organotypischen Thymuskarzinome: Thymuskarzinome machen ca. 10% aller malignen Thymustumoren aus und nehmen eine Sonderstellung ein. Im Gegensatz zu den organoiden Thymomen weisen Thymuskarzinome eindeutige zytologische Malignitätskriterien auf. Thymuskarzinome haben keine Ähnlichkeit zum ursprünglichen Thymusgewebe. Unreife Thymozyten fehlen immer, reife Lymphozyten können nachweisbar sein. Charakteristischerweise zeigen Thymuskarzinome ein deutlich aggressiveres Wachstumsverhalten und eine höhere Neigung zur

lymphogenen und hämatogenen Metastasierung als die organoiden Thymome der Subtypen WHO A bis WHO B3. Gemeinhin koexistieren Thymuskarzinome nicht mit einer Myasthenia gravis oder anderen autoimmunologischen Erkrankungen .

Levine und Rosai unterteilen die Thymuskarzinomen nach histomorphologischen Kriterien in eine „high-grade“ und eine „low-grade“ Gruppe: Zu den „low-grade“ Karzinomen zählen die gut differenzierten verhornenden Plattenepithelkarzinome, mukoepidermoide Karzinome und basaloide Karzinome. Zu den „high-grade“ Karzinomen werden lymphoepitheliale, kleinzellig neuroendokrine, sarkomatöse, klarzellige und großzellig anaplastische Karzinome gezählt .

Die heute gebräuchliche **WHO-Klassifikation** von Rosai et al aus dem Jahr 1999 basiert auf der histogenetischen Einteilung nach Marino und Müller-Hermelink (siehe Tabelle 2).

Ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammengestelltes internationales Expertenkomitee überarbeitete im Jahr 2004 die WHO-Klassifikation von Rosai und Mitarbeiter.

Tabelle 2: Histologische Klassifikation und WHO-Klassifikation epithelialer Thymustumoren

| | Histogenetische Klassifikation | WHO-Klassifikation |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| <i>Organoide Thymome</i> | Medulläres Thymom | A |
| | Mischtyp | AB |
| | Vorherrschendes kortikales Thymom | B1 |
| | Kortikales Thymom | B2 |
| | Hochdifferenziertes Thymuskarzinom | B3 |
| <i>Nicht-organoide Thymome</i> | Thymuskarzinom | C |

2.2.2 Tumorstadium

Bei der Tumorstadienbestimmung (engl. Staging) wird der Ausbreitungsgrad eines bösartigen Tumors festgestellt. Die Tumorstadienbestimmung ist die Basis für weitere Therapieentscheidungen. Bei der Stadieneinteilung von Thymomen hat sich die **Masaoka-Klassifikation** aus dem Jahr 1981 international durchgesetzt. Die Beurteilung des Tumorstadiums impliziert sowohl die präoperative Bildgebung, die intraoperative makroskopische Beurteilung durch den Chirurgen als auch die postoperative mikroskopische Beurteilung des Operationspräparats durch den Pathologen. Von einem makro- sowie mikroskopisch komplett umkapselten Tumor (Stadium I) ausgehend, wird der schrittweise wachsende Invasionsgrad definiert. Stadium IV entspricht einer intrathorakalen Dissemination von Tumorzellen (Stadium IVa) bzw. einer lymphogenen oder hämatogenen Fernmetastasierung (IVb).

Tabelle 3: Einteilung der Thymome nach der Masaokaklassifikation

| Stadium | Beschreibung |
|------------|---|
| I | Makroskopisch vollständig umkapselter Tumor ohne mikroskopische Kapselinvasion |
| II | IIa: Mikroskopische transkapsuläre Invasion des mediastinalen Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura IIb: Makroskopisch sichtbarer Befall des mediastinalen Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura |
| III | Makroskopische Invasion von Nachbarorganen (z.B. Perikard, Lunge, große Gefäße) |
| IV | IVa: Pleurale oder perikardiale Dissemination IVb: Lymphogene oder hämatogene Metastasierung |

In Frankreich wird an mehreren Zentren die **Stadieneinteilung der „Groupe d’Etudes des Tumeurs Thymiques“ (GETT)** verwendet. Wie auch die Masaoka-Einteilung berücksichtigt sie die Invasivität des Tumors. Daneben impliziert diese Stadieneinteilung auch das Resektionsausmaß des Tumors. Obwohl diese Stadieneinteilung damit zwei wichtige Prognosefaktoren aufnimmt, hat sich die Masaoka-Klassifikation etabliert.

Die **TNM-Klassifikation** von Yamakawa et al ist ebenfalls eng an die Masaoka-Klassifikation angelehnt, hat sich aber nicht durchgesetzt.

2.2.3 Thymom-assoziierte Autoimmunerkrankungen

Thymome treten auffällig oft in Assoziation mit einer Vielzahl autoimmunologischer Erkrankungen auf. Besonders charakteristisch ist das Auftreten der paraneoplastischen Myasthenia gravis, welche bei ca. 30 - 45% aller Patienten mit einem Thymom nachgewiesen werden kann. Neben der Myasthenia gravis gibt es noch ein breites Spektrum paraneoplastischer Autoimmunerkrankungen welche entweder isoliert oder gemeinsam mit der Myasthenia gravis und einem Thymom kovariieren können. Hierbei sind nach der Myasthenia gravis die isolierte aplastische Anämie (engl. „Pure Red Cell Aplasia“), eine Knochenmarksschädigung mit isoliertem Defekt der Erythropoese, und die thymomassoziierte Hypogammaglobulinämie die häufigsten koexistierende Autoimmunerkrankungen.

2.2.4 Myasthenia gravis

Veränderungen des Thymus spielen bei der Initiierung der Autoimmunpathogenese eine zentrale Rolle. Eine pathologische Veränderung des Thymus tritt bei 80-90% der Patienten mit Myasthenia gravis auf. Sowohl benigne Thymushyperplasien, als auch die potentiell maligne Thymome können mit der Myasthenia gravis assoziiert sein.

Bei ca. 70% der Patienten mit einer Myasthenia gravis kann eine lymphofollikuläre Hyperplasie (engl. Thymic Lymphofollicular Hyperplasia) nachgewiesen werden. Der Nachweis einer lymphofollikulären Hyperplasie im Thymusgewebe ist somit hochcharakteristisch für das Vorliegen einer Myasthenia gravis. Bei 10-20% der Patienten mit Myasthenia gravis zeigt sich hingegen eine Atrophie der Thymusdrüse.

Die Myasthenia gravis ist eine chronische Autoimmunerkrankung gegen die quergestreifte Skelettmuskulatur. Durch Autoantikörperbildung gegen postsynaptische nikotinerge Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Synapse der motorischen Endplatte kommt es zu einer Abnahme funktionsfähiger Rezeptoren. Eine zunehmende Erschöpfung der neuromuskulären Signaltransduktion führt zur myasthenen Symptomatik. Das Leitsymptom der Myasthenia gravis ist eine belastungsabhängige Schwäche der Skelettmuskulatur, die sich typischerweise nach Ruhephasen bessert. Zusätzliche Kriterien für die Diagnosesicherung sind nach Schneider-Gold et al. ein positiver Nachweis von

Achetylcholinrezeptor-Antikörpern, der elektrophysiologische Nachweis eines Dekrements bei 3-Hz-Reizung und ein positiver Tensilon- oder Mestinontest .

Man unterscheidet zwischen einer rein okulären und einer generalisierten Myasthenia gravis. Bei der okulären Form sind nur die äußeren Augenmuskeln betroffen. Im Laufe des Tages kommt es zu ein- bzw. beidseitiger Ptose und Doppelbildern. Bei 80 – 90 % geht die okuläre Form in eine generalisierte Myasthenia gravis über, bei der neben den Augenmuskeln sämtliche Skelettmuskeln des Körpers betroffen sein können. Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium können lebensbedrohliche Komplikationen, im Sinne einer myasthenen Krise durch eine zusätzliche Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur, eintreten .

Beim Vorliegen eines Thymoms bei nachgewiesener Myasthenia gravis spricht man von einer paraneoplastischen Myasthenia gravis. Paraneoplastische Syndrome sind autoimmune Reaktionen des Organismus auf einen Tumor. Die paraneoplastische Myasthenia gravis tritt nur bei den organotypischen Thymomen (WHO-Sybtypen A, AB, B1-B3) auf, da diese die Fähigkeit zur intratumoralen T-Zell Entwicklung weiterhin besitzen .

2.4 Diagnostik

2.4.1. Bildgebende Diagnostik

Bei ca. 40% der Patienten mit einem Thymom wird der Verdacht auf ein tumoröses Geschehen im Mediastinum zufällig im Rahmen einer Röntgenthoraxuntersuchung geäußert. Bei einer nachgewiesenen Raumforderung im vorderen oberen Mediastinum sollte anschließend eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Thorax und des Oberbauchs erfolgen. Diese ist als Goldstandard in der Bildgebung bei Verdacht auf Thymustumoren anzusehen. Häufig stellen sich Thymome als homogene, umkapselte Raumforderung im oberen vorderen Mediastinum dar.

Die kontrastmittelverstärkte, schnittbildgebende computertomographische Darstellung ermöglicht eine gute Abgrenzbarkeit von Weichteilgewebe. Häufig kann somit ein infiltratives Wachstum von Thymomgewebe in angrenzende Nachbarorgane oder eine intrathorakale Metastasierung des Thymoms schon präoperativ festgestellt werden.

Zur weiteren Abklärung einer möglichen Thymominfiltration in benachbarte Strukturen (mediastinale Pleura, Perikard, große herznahe Gefäße) bzw. Organe (Lunge, Herz) kann zusätzlich eine Kernspintomographie durchgeführt werden. In der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg wird daher routinemäßig ein sog. Cine-MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie), insbesondere bei größeren Thymomen durchgeführt. Neben Thymomen und Thymuskarzinomen muss differentialdiagnostisch an Lymphome, Keimzelltumore, Tumore embryonaler Genese (z.B. Teratom) oder an (bronchogene) mediastinale Zysten gedacht werden.

Als nuklearmedizinische Untersuchung hilft die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (Octreotidszintigraphie mit Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA)) bei der Charakterisierung von Thymustumoren. Insbesondere bei Patienten mit Erstsymptomatik einer Myasthenia gravis kann die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie helfen zwischen maligner oder benigner Tumormasse des Thymus zu unterscheiden. Die Anreicherung eines markierten Somatostatinrezeptorliganden (z.B. Octreotid oder Tektotyd) lässt sich nur bei malignen Thymustumoren nachweisen. Diese Thymome können mit einer Sandostatin/Octreotid-Therapie behandelt werden (siehe unten). Bei Thymushyperplasien lassen sich demgegenüber keine Nuklidanreicherungen nachweisen.

2.4.2 Interventionelle Diagnostik

Bei großen, invasiven Tumormassen und nachgewiesenem Thymom kann durch eine neoadjuvante Therapie eine Tumorverkleinerung und folglich möglicherweise bei vorher inoperablen Tumoren eine komplette Resektion erreicht werden. In diesem Fall und bei begründetem Lymphomverdacht ist eine präoperative histologische Abklärung des Tumorgewebes die Voraussetzung .

Das am häufigsten angewandte interventionelle Verfahren zur histologischen Diagnosesicherung einer auffälligen mediastinalen Tumormasse ist die sonographische oder computertomographisch gestützte Feinnadelbiopsie. Dieses diagnostische Verfahren ist jedoch umstritten, da bei der Feinnadelbiopsie grundsätzlich die Möglichkeit einer Metastasensetzung im Stichkanal besteht und zudem die Abgrenzung zwischen Thymomen und malignen thymogenen Lymphomen aus dem gewonnenen Biopsat nicht zuverlässig ist .

Eine weitere Möglichkeit der histologischen Sicherung eines Tumors im vorderen Mediastinum ist die offene chirurgische Biopsie mittels anteriorer Mediastinotomie. Dieses Verfahren bietet sich insbesondere bei großen, invasiven Tumoren im vorderen Mediastinum an. Bei dieser Methode besteht die Möglichkeit über eine kleine parasternale Inzision das vorderen Mediastinum einzusehen und Tumorgewebe zu entnehmen. Teilweise wird bei dieser Methode zusätzlich ein Rippensegment entfernt, um eine bessere Übersicht über das vordere Mediastinum zu bekommen. Durch die Teilentfernung der Rippe ist auch die Einführung eines Video-Thorakoskopes in den retrosternalen Raum möglich .

2.5 Therapieoptionen

2.5.1 Chirurgische Behandlung

Die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes unter Einschluss des mediastinalen Fettgewebes und der angrenzenden Lymphknoten ist der Grundpfeiler in der Behandlung der Thymome und Thymuskarzinome .

Die chirurgische Therapie beinhaltet eine radikale en-bloc-Resektion des kompletten Thymus mit den malignen Tumoranteilen (Thymom), dem umliegenden mediastinalen Fettgewebe und der angrenzenden Lymphknoten unter Schonung der umliegenden mediastinalen Nachbarstrukturen, insbesondere des Nervus phrenicus.

Die mediane Sternotomie bietet einen hervorragenden Zugang zum vorderen Mediastinum und stellt den Standardzugang dar. Sie ermöglicht eine sorgfältige Evaluierung der Tumorformation im gesamten vorderen Mediastinum und bietet bei Tumorinfiltration in benachbarte Organe die Möglichkeit einer en-bloc-Resektion des Thymus mitsamt der befallenen Strukturen.

Insbesondere bei Thymomen im frühen Tumorstadium (Stadium I und II) lässt sich durch eine komplette chirurgische Resektion ein kurativer Ansatz verfolgen .

Bei Tumorinvasion benachbarter Organe (Stadium III) sollten die infiltrierten Strukturen bei Möglichkeit immer mitreseziert werden, mit dem Ziel einer kompletten chirurgischen Resektion. Um die komplette Resektion zu erreichen sind erweiterte Operationen mit Resektion des Primärtumors sowie Resektion und Rekonstruktion infiltrierter Nachbarorgane erforderlich. Aufgrund der topographischen Beziehungen des Thymus infiltrieren Thymome häufig die mediastinale Pleura. Wächst der Tumor nahe an Abschnitte der mediastinalen Pleura heran oder infiltriert diese, sollten diese reseziert werden, um einen möglichen Verbleib von Tumorresten zu vermeiden. Da der Thymus dem Herzbeutel direkt aufliegt, kommt es bei Thymomen nicht selten zur Infiltration des Perikards. Ist in der präoperativen Computertomographie eine Fettschicht zwischen Thymom und Perikard deutlich erkennbar, lässt sich der Tumor meist vom Perikard lösen, ohne dieses zu verletzen .

Beim Stadium IVa kommt es zur Aussaat von Tumorzellen in die Pleura oder das Perikard. Beim Vorliegen einzelner Pleurametastasen können diese in gleicher Sitzung mit der Primärtumorresektion mitreseziert werden. Bei disseminierter pleuraler Metastasierung

muss zwischen einer radikalen Pleurektomie und einer Pleuropneumektomie abgewogen werden .

Die chirurgische Tumorentfernung spielt auch bei der Behandlung von Rezidiven eine entscheidende Rolle. Bei anatomisch zugänglichen Thymomrezidiven sollte ein operatives Vorgehen in Betracht gezogen werden, da hierdurch lang anhaltende Remissionen erreicht werden können.

Studien konnten zeigen, dass durch erneute Resektion von Lokalrezidiven, verglichen mit der alleinigen chemo- und strahlentherapeutischen Behandlung ohne chirurgische Versorgung,

ein deutlich besseres Überleben durch die Operation erzielt werden konnte . Patienten mit Tumorrezidiven, bei denen eine chirurgische Behandlung des Rezidivs nicht in Frage kommt, können von chemo- und strahlentherapeutischer Behandlung profitieren.

2.5.2 Multimodale Behandlung

Bei invasiv wachsenden Thymomen in den Stadien III und IV ist die operative Radikalität gegenüber den frühen Tumorstadien erniedrigt, was mit wesentlich höheren Rezidivraten einhergeht. Um die Rezidivrate von Thymomen in fortgeschrittenen Tumorstadien zu senken und die Prognose zu verbessern kommen heutzutage multimodale Therapieregime zum tragen .

2.5.3 Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)

Die Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) ist eine neue zusätzliche Behandlungsoption in der multimodalen Behandlung von Thymomen mit pleuralen Metastasen (Stadium IVa). Hierbei folgt wenige Tage nach der Resektion des Primärtumors eine zweite Operation. Bei der Zweitoperation wird zunächst eine komplette Pleurektomie und Dekortikation der betroffenen Seite durchgeführt. Im Anschluss wird intraoperativ ein Zytostatikum (z.B. Cisplatin) in den Pleuraraum appliziert. Durch die regionale Applikation des Zytostatikums in den Pleuraraum sind deutlich höher Konzentrationen gegenüber einer systemischen Chemotherapie möglich. Die Hyperthermie erhöht zusätzlich die Ansprechrates des Zytostatikums auf mögliche verbliebene Tumorreste . Durch dieses zusätzliche lokale Verfahren sollen residuale, mikroskopische Tumorzellen durch einen direkten Kontakt mit einem hochdosierten

Chemotherapeutikum zerstört werden. Ziel ist die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und somit die Verminderung der lokoregionären Rezidivrate mit folglich Verbesserung des Überlebens .

2.5.4 Alternative Therapiekonzepte: Somatostatinanaloga

Somatostatinanaloga kommen bei der Behandlung von weit fortgeschrittenen Thymomen zum Einsatz. Voraussetzung für die Therapie mit einem Somatostatinanalogon (z.B. Octreotid) ist eine Somatostatin-Rezeptorexpression auf dem Tumorgewebe, da nur somatostatinrezeptorpositive Thymome auf eine Behandlung mit Somatostatinanaloga ansprechen. Die Somatostatin-Rezeptorexpression lässt sich szintigraphisch durch eine tumorale Anreicherung eines radioaktiv markierten Somatostatinanalogons (Syn. Tracer) nachweisen.

2.6 Medizinische Nachsorge

Tumorrezidive von Thymomen könne nach langjähriger Latenz auftreten. Deshalb ist eine lange, ggf. eine lebenslange Nachsorge notwendig. Da alle Thymome als potentiell maligne einzustufen sind, sollte jedem Patienten geraten werden sich einer regelmäßigen Tumorkontrolle zu unterziehen. Dies gilt auch für die WHO Subtypen (Subtypen A, AB, B1), die als relativ gutartig eingestuft werden und auch nach kompletter Resektion dieser Tumore. Im Rahmen der Tumornachsorge ist eine regelmäßige Vorstellung der Patienten alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre üblich. Bei der Verlaufskontrolle sollte neben der sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf bildgebende Untersuchungen des Thorax gerichtet werden, da Thymome in den allermeisten Fällen (81%) lokal rezidivieren. Üblicherweise wird ein Thorax-CT 6 Monate nach der Thymomektomie durchgeführt. Anschließend sollte ca. alle 12 Monate ein Kontroll-CT des Thorax erfolgen. Bei Somatostatin-Rezeptor positiven Thymomen sollte eine erste Somatostatin-Szintigraphie ca. 1 Jahr nach der Thymusoperation erfolgen .

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Dezember 1997 bis Mai 2010 in der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg (Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann) mit dem Verdacht auf einen malignen Thymustumor operiert wurden (Einschlusskriterium).

Alle Patienten, welche die oben genannten Kriterien erfüllten, wurden in einer Excel-Tabelle gelistet. Auf der Grundlage dieser Tabelle erfolgte die retrospektive Datenerhebung.

Wurde in der histologischen Untersuchung der Verdacht auf einen malignen Thymustumor nicht bestätigt, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen (Ausschlusskriterium).

3.2 Datenerhebung

Für die retrospektive Datenerhebung der Zielgruppe wurde zunächst eine EDV-Datenbank (Microsoft Excel®) erstellt. Um die Patienten zu pseudonymisieren, wurden diese in Form von Patientennummern in der EDV-Datenbank aufgeführt.

Zu Beginn wurden die Patientenakten im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Regensburg gesichtet und nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sondiert, wodurch sich das Patientenkollektiv von ursprünglich 45 Patienten auf 23 Patienten reduzierte. Bei 22 Patienten wurde der Verdacht auf einen malignen Thymustumor in der postoperativen histologischen Untersuchung nicht bestätigt.

Anschließend wurden bei den 23 Patienten mit histologisch gesichertem malignen Thymustumor die Patientenakten gesichtet und die zuvor definierten Parameter erfasst. Da die Nachsorge der meisten Patienten in der Poliklinik für Neurologie im Bezirksklinikum Regensburg stattfindet wurden die entsprechenden Krankenakten zusätzlich zu den Patientenakten des Universitätsklinikums Regensburg eingesehen.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden demographische und klinische Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Alter der Patienten bei Tumordiagnose, Alter der Patienten bei Operation, Begleiterkrankungen (insb. Autoimmunerkrankungen und Zweitmalignome), präoperative klinische Symptome, präoperative Untersuchungen (CT-Thorax,

Somatostatin-Szintigraphie, präoperative Tumorbiopsie), neoadjuvante und adjuvante Therapie, Auftreten eines Rezidivs, postoperative Komplikationen usw. erfasst und dokumentiert.

Daten zur Operationsmethode wurden den Operationsberichten der jeweiligen Operateure entnommen. Die intraoperativ gewonnenen Resektate wurden entweder vom Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg (Prof. Hofstädter), vom Pathologischen Institut der Universität Würzburg (Prof. Müller-Hermelink) oder vom Pathologische Institut der Universität Mannheim (Prof. Marx) begutachtet und nach den WHO-Kriterien klassifiziert (zur WHO-Klassifikation siehe oben). Aus den Operationsberichten und den pathologischen Befundberichten konnte das klinische Stadium nach Masaoka und der Resektionsstatus erfasst werden.

Daten zum Krankheitsverlauf und Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen (aktuelle radiologische Befunde, Auftreten von Rezidiven, Todeszeitpunkt und Todesursache) sowie Daten zur postoperativen Chemo bzw. Radiotherapie wurden, wenn die Kontrolluntersuchungen nicht in Regensburg (Universitätsklinikum oder Bezirkskrankenhaus) durchgeführt wurden, von den auswärtigen Kollegen angefordert. Zur Komplettierung der Daten wurden die weiterbehandelnden Ärzte und Kliniken telefonisch kontaktiert und entsprechende Arztbriefe und Befunde angefordert.

3.3 Nachsorgeuntersuchung

Die Nachsorgeuntersuchung hinsichtlich der Therapieerfolge, Tumorprogression und Tumorrezidive wurde bei allen Patienten regelmäßig durchgeführt.

Zur Erfassung einer Tumorprogression oder der Entstehung eines Rezidivs wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Somatostatinrezeptor-Szinigraphie) eingesetzt. Bei verstorbenen Patienten wurden die aktuellen Arztbriefe angefordert und die Todesursache erfasst.

3.4 Nachbeobachtungsdauer

Die Nachbeobachtungsdauer (Zeitspanne zwischen Operation und Studienende) lag zwischen vier Monaten und 157 Monaten (insgesamt 1343 Monate). Im Durchschnitt lag

die Nachbeobachtungszeit bei 58,4 Monaten. Die Nachbeobachtungsszeit endete am 31. 12. 2010.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2000 (Microsoft, Redmond, USA) und dem Verfahren nach Kaplan-Meier, welches für die Analyse der Überlebenszeiten gewählt wurde. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz war aufgrund der geringen Fallzahlen (23 Patienten) nicht möglich.

4. Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 46 Patienten mit Verdacht auf ein Thymom operiert und deren Daten ausgewertet.

Bei 22 Patienten wurde der Verdacht auf einen malignen Thymustumor nicht bestätigt. Sie setzen sich folgendermassen zusammen:

- 19 Patienten mit Thymushyperplasie
- 2 Patienten mit bronchogener mediastinaler Zyste
- 1 Patient mit M. Hodgkin Lymphom

Diese 22 Patienten wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Bei 23 Patienten wurde ein maligner Thymustumor (Thymom oder Thymuskarzinom) in der histopathologischen Untersuchung gesichert. Diese bilden das Patientenkollektiv der Studie.

4.2 Demographische Daten

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter aller 23 Patienten mit histologisch gesicherten Thymom lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 52,7 ($\pm 13,161$) Jahren.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 11 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59,2 Jahren und 12 Männer mit einem Durchschnittsalter von 46,8 Jahren betroffen. Die weiblichen Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Durchschnitt etwa 12 Jahre älter (59,2 J.) als die männlichen Patienten (46,8 J.).

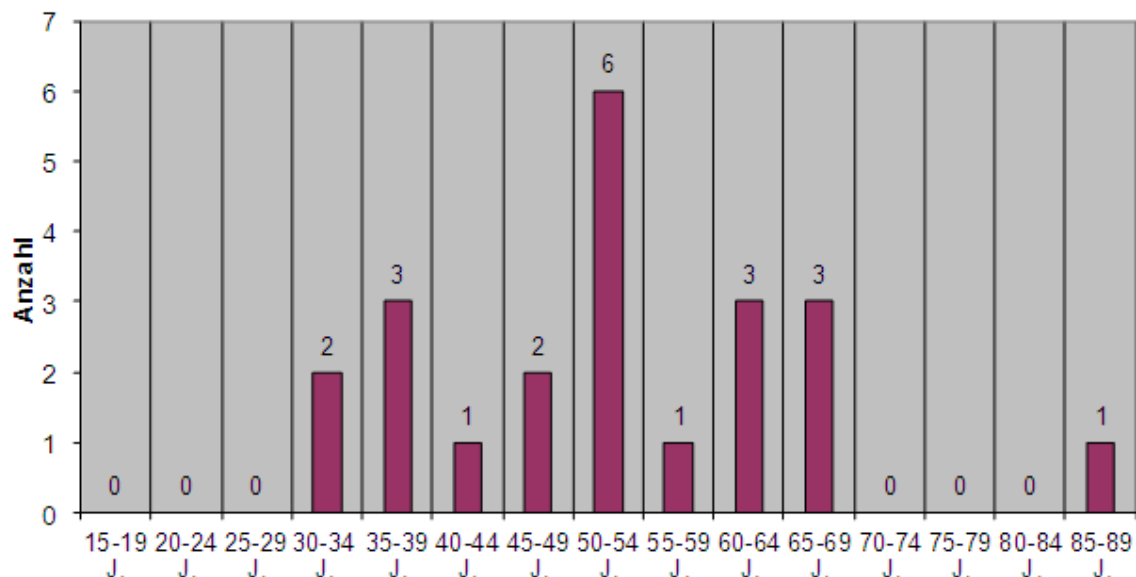


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit einem Thymom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Spanne der Altersverteilung reicht von einem 34jährigen Patienten bis zu einer Patientin im 86. Lebensjahr. Eine Häufung der Tumorzinzidenz zeigt sich zwischen 50 und 54 Jahren. 22 von 23 Patienten (95,7%) fielen in die Altersgruppe der 30- bis 70-Jährigen.

4.3 Klinische und diagnostische Ergebnisse

4.3.1 Präoperative Diagnostik

Im Rahmen des präoperativen Stagings wurde bei allen 23 Patienten sowohl eine Thorax-Röntgen-Aufnahme als auch eine computertomographische Schnittbildgebung des Thorax durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: präoperative Diagnostik (Mehrfachnennung möglich)

| Untersuchung | Patienten (%) |
|---|---------------|
| Röntgen-Thorax | 23 |
| CT-Thorax | 23 |
| Feinnadelpunktion (FNP) | 8 |
| Mediastinoskopie mit Probeentnahme (PE) | 1 |
| Somatostatinrezeptor-Szintigraphie | 13 |
| PET | 3 |

Bei neun von 23 Patienten (39,1%) wurde zusätzlich präoperativ Gewebe aus der mediastinalen Tumormasse gewonnen (Biopsie), um die Verdachtsdiagnose histopathologisch zu sichern. Bei acht Patienten konnte Tumorgewebe anhand einer sonographisch oder computertomographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (FNP) gewonnen werden. In sieben von acht Fällen (87,5%) entsprach der präoperative histopathologische Befund des Biopsats dem postoperativen histologischen Befundes des Thymomresektats. In einem Fall unterschieden sich die Befunde im WHO-Subtyp. Bei einem Patienten konnte anhand einer präoperativ durchgeführten Mediastinoskopie der Verdacht auf ein Thymom in der histologischen Untersuchung bestätigt werden. Bei 13 Patienten mit Symptomen einer Myasthenia gravis und einer suspekten Raumforderung im vorderen Mediastinum wurde zusätzlich eine Somatostatinrezeptor (Octreotid)-Szintigraphie (SSTR-Sc) durchgeführt. Eine positive Anreicherung von Octreotid/Tectrotyd fand sich bei 10 Patienten (43,8 %).

4.3.2 Tumorbedingte und autoimmunologische Symptome

Unter Einbeziehung der paraneoplastischen Myasthenia gravis traten bei 16 von 23 Patienten (69,6%) lokale oder systemische tumorbedingte Symptome auf. Bei neun von 23 Patienten (39%) koexistierte das Thymom mit einer klinisch manifesten Myasthenia gravis. Bei diesen neun Patienten trat die myasthene Symptomatik präoperativ in Erscheinung und war der erste Hinweis auf das Vorliegen eines Thymoms. In der weiteren Abklärung konnte die Verdachtsdiagnose mittels weiterführender Diagnostik bestätigt werden.

Tabelle 5: Präoperative tumorbedingte und autoimmunologische Symptome

| | Symptome | Patienten (%) | Masaoka-Stadium |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------|
| Autoimmunologische Symptome | Myasthenia gravis | 9 (39%) | 2x I, 4x IIa, 1x IIb, 1x IVa |
| lokale Symptome | Thoraxschmerzen | 3 (13%) | III, IVa, IVa |
| | Reizhusten | 1 (4%) | III |
| | obere Einfluß-Stauung | 1 (4%) | IVa |
| | Dysphagie (Schluckbeschwerden) | 1 (4%) | IVa |
| | Luftnot (Dyspnoe) | 1 (4%) | IVa |
| systemische Symptome | Myalgie | 1 (4%) | IVa |
| | Nachtschweiß | 1 (4%) | II |

Postoperativ kam es bei keinem der Patienten zur Erstmanifestation einer Myasthenia gravis. Weitere paraneoplastische Symptome, außer der Myasthenia gravis, fanden sich nicht in unserem Patientenkollektiv. Neben der Myasthenie kam es bei neun (39,1%) weiteren Patienten zu einer präoperativen lokalen oder systemischen Tumorsymptomatik. Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, zeigten die Thymome in den frühen nicht-invasiven Tumorstadien, mit Ausnahme der Myasthenia gravis, keine klinischen Symptome. Lediglich bei einem Thymom im Masaoka-Stadium II gab der Patient Nachtschweiß an.

Lokale Symptome wie Thoraxschmerzen, Dyspnoe oder ein Vena-Cava-Syndrom mit oberer Einflusstauung sind infiltrativ wachsenden intrathorakalen Tumormassen geschuldet. Sie traten bei sieben (30,4%) Patienten auf. Diese lokalen Symptome traten nur in fortgeschrittenen Tumorstadien (\geq Masaoka-Stadium IIb) auf. Bei allen Patienten mit lokalen Symptomen hatte der Tumor schon die Tumorkapsel infiltriert. Bei sieben von acht Patienten (87,5%) mit intrathorakalen Beschwerden hatte der Tumor bereits

Nachbarorgane befallen. Sechs Patienten (26%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch. Bei diesen sechs Patienten war der Nachweis eines Tumors (unklare mediastinale Raumforderung) im Bereich der Thymusloge ein Zufallsbefund im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung des Thorax (Röntgen-Thorax, CT-Thorax).

4.3.3 Auftreten von Zweitmalignomen

Bei einem zum OP-Zeitpunkt 40jährigen Patienten wurde zwei Jahre und sieben Monate nach Thymomektomie ein papilläres Schilddrüsenkarzinom rechts festgestellt. Bis zum Studienende gab es in den Nachsorgeuntersuchungen kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Bei einer zum OP-Zeitpunkt 68jährigen Patientin wurde sechs Jahre und sieben Monate nach Thymomektomie ein Sigma-Carcinom diagnostiziert. Auch hier besteht kein Hinweis auf ein Rezidiv.

4.4 Multimodale Therapie der Thymome

4.4.1 Darstellung des Therapieablaufes

Insgesamt wurden 23 Patienten im Zeitraum von Dezember 1997 bis Juni 2010 thymektomiert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Therapie der Thymome

| (n; %) | Thymome n= 23 |
|-------------------------|------------------|
| Thymektomie | 23 (100) |
| Neoadjuvante Therapie | 10 (43,5) |
| Chemotherapie | 3 (13) |
| Radiotherapie | 0 (0) |
| Octreotid and Prednison | 7 (30,4) |
| Adjuvante Therapie | 5 (21,7) |
| Chemotherapie | 1 (4,4) |
| Radiotherapie | 1 (4,4) |
| Kombinationstherapie | 3 (13) |
| HITHOC* | 2 (8,7) |

*HITHOC = Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion

Tabell 7: Therapie und Verlauf

| Patient | Alter bei OP | WHO | Masaoka | Therapie -> Verlauf |
|---------|--------------|-----|---------|---|
| 1 | 68 | B2 | IIa | Resektion (R0) neoadj. Sandostatin+Corticoid -> Resektion (R0) -> adj. CT: 4 Zyklen nach PAC |
| 2 | 51 | B2 | IVa | Resektion (R0) |
| 3 | 45 | AB | IIa | Resektion (R0) neoadj. Corticoid/Octreotid-Therapie -> Resektion (R0) -> adj. RT: Gesamtdosis 50,4 Gy |
| 4 | 40 | B2 | IIb | Resektion (R0) neoadj. Sandostatin+Corticoid -> Resektion (R0) |
| 5 | 63 | A | I | Resektion (R0) -> adj. CT -> adj. RT |
| 6 | 34 | B3 | IIb | Resektion (R0) |
| 7 | 68 | B2 | IIa | Resektion (R0) neoadj. Urbason/Octreotid -> Resektion (R0) |
| 8 | 53 | A | I | Resektion (R1) -> adj. CT: 4 Zyklen nach PAC -> adj. RT: Gesamtdosis 30 Gy -> Tumorprogression auch unter RT -> 3 Monate nach Thymomektomie in Folge des Tumors verstorben neoadj. Urbason/Octreotid -> Resektion (R0) -> Tumorrezidiv (55 Monate nach Thymomektomie) -> 2. OP: Revision und radikale Resektion des Re-Thymoms |
| 9 | 69 | C | IVa | Resektion (R0) neoadj. Sandostatin+Urbason -> Resektion (R2) -> Tumorprogression (27 Monate nach Thymomektomie) -> palliative RT: Gesamtdosis 54 Gy -> palliative CT: 4 Zyklen nach PAC -> 28 Monate nach Thymomektomie in Folge des Tumors verstorben zunächst videothorakoskopische Thymektomie -> Blutungskomplikation -> Resektion (R0) über mediane Sternotomie in selber Sitzung |
| 10 | 42 | A | IIa | Resektion (R2): Restthymus rechts bei Z.n. thorakoskopischer Thymektomie) -> 72 Monate später 2.OP : Revision und radikale Resektion des Re-Thymoms durch Sternotomie |
| 11 | 65 | C | III | Resektion (R0) neoadj. CT: 4 Zyklen nach ACO-Schema -> Resektion (R2) |
| 12 | 54 | AB | IIa | Resektion (R0) |
| 13 | 62 | B3 | IIa | Resektion (R0) |
| 14 | 56 | AB | IVa | Resektion (R0) |
| 15 | 51 | B1 | IVa | Resektion (R0) |
| 16 | 86 | A | I | Resektion (R0) |
| 17 | 51 | B2 | IVa | neoadj. Sandostatin+Urbason -> 1. OP: Resektion (R2) des Thymoms -> 7 Tage später 2. OP: totale Pleurektomie re. mit hyperthermer intrapleuraler Cisplatinperfusion (Dosierung: 100 mg/m ² KOF)-> adj. CT: 4 Zyklen nach PAC |
| 18 | 36 | B2 | IIa | Resektion (R0) |
| 19 | 48 | B2 | IVa | neoadj. CT: 5 Zyklen nach PAC-Schema -> 1. OP: Resektion (R1) des Thymoms -> 20 Tage später 2. OP: totale Pleurektomie li. mit hyperthermer intrapleuraler Cisplatinperfusion (Dosierung: 100 mg/m ² KOF) |
| 20 | 35 | B2 | IVa | Resektion (R0) neoadj. CT: 6 Zyklen nach PAC-Schema -> Resektion (R0) |
| 21 | 48 | AB | I | Resektion (R0) |
| 22 | 51 | B3 | I | Resektion (R0) |
| 23 | 36 | AB | I | Resektion (R0) |

10 von 23 operierten Patienten wurden neoadjuvant behandelt. Eine pharmakologische Kombinationstherapie (Octreotid/Prednison) oder eine Chemotherapie auf Cisplatinbasis sollte die Tumormasse reduzieren: sieben Patienten erhielten vor der chirurgischen Thymomresektion über etwa drei Monate eine neoadjuvante pharmakologische Kombinationstherapie bestehend aus einem Somatostatin-Analogon (Sandostatin 0,6mg/kgKG/Tag) und Prednisolon. Bei diesen Patienten konnte zuvor in der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie eine signifikante Somatostatinrezeptorexpression nachgewiesen werden. Im Anschluss an die neoadjuvante Sandostatin und Prednisolon-Therapie konnte in fünf von sieben Fällen (71,4%) eine komplette (R0) Resektion erzielt werden. Drei Patienten erhielten eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie auf Cisplatinbasis. Bei allen drei Patienten (100%) handelte es sich um lokal fortgeschrittene Thymome im Masaoka Stadiums IVa. Die initiale neoadjuvante Chemotherapie sollte bei diesen fortgeschrittenen Thymomen zu einer präoperativen Reduzierung der Tumormasse führen und somit die Resektabilität bei der anschließenden Operation erhöhen. Zwei Patienten wurden nach dem PAC-Schema (Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamid) behandelt. Hierbei konnte beim ersten Patienten mit einem Thymom vom WHO-Typ B2 nach fünf Zyklen eine R1-Resektion erzielt werden. Beim zweiten Patienten mit ebenfalls einem Thymom vom WHO-Typ B2 konnte nach 6 Zyklen eine R0-Resektion erzielt werden. Beim dritten Patienten mit einem histologisch gesicherten Thymom vom WHO-Typ AB konnte im Anschluss an 4 Zyklen nach dem ACO-Schema (Kombinationschemotherapie mit Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin) eine R2-Resektion erzielt werden. Im aktuellen radiologischen Verlaufs CT-Thorax im Rahmen der letzten Tumornachsorgeuntersuchung wurde keine Tumorprogression nachgewiesen.

Fünf Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Therapie bestehend aus Chemotherapie auf Cisplatinbasis (n=1), Radiotherapie (n=1) oder kombinierter Radio-/Chemotherapie (n=3): drei der fünf Patienten wurden zuvor schon neoadjuvant behandelt und erhielten im Anschluss an die Thymomresektion zusätzlich eine adjuvante Therapie: Patient 1 erhielt nach neoadjuvanter Behandlung (Octreotidacetat/Methylprednisolon) und kompletter (R0) Resektion des Thymoms zusätzlich eine postoperative Chemotherapie (4 Zyklen nach dem PAC-Schema). Patient 2 erhielt nach neoadjuvanter Behandlung (Sandostatin+Prednisolon) und kompletter (R0)

Resektion zusätzlich eine postoperative Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Patient 3 mit einem hochmalignen Thymuskarzinom (WHO Typ C) erhielt nach neoadjuvanter Behandlung (Sandostatin+Prednisolon) und R2-Resektion postoperativ zusätzlich eine Kombinationstherapie (Radio- und Chemotherapie).

Zwei Patienten wurden ohne neoadjuvante Therapie im Anschluss an die Thymomektomie adjuvant behandelt. Beide Patienten hatten sog. high-risk Thymome (WHO Typ B3 und C). Beide Patienten erhielten postoperativ eine Kombinationstherapie (Chemo- und Radiotherapie).

4.4.2 Hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC)

Die Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) als zusätzliche Therapieoption in der multimodalen Behandlung von Thymomen mit pleuralen Metastasen (Stadium IVa) wird seit 2009 in unserer Abteilung angewendet.

Zwei Patienten unserer Studiengruppe wurden mit der intraoperativ durchgeführten HITHOC behandelt. Bei beiden Patienten hatte das Thymom entsprechend dem Masaoka-Stadium IVa bereits in die Pleurahöhle (unilateral) metastasiert.

Beide Patienten erhielten eine neoadjuvante pharmakotherapeutische Behandlung (Chemotherapie auf Cisplatinbasis oder Sandostatin+Prednisolon) und eine chirurgische komplette Resektion des Primärtumors (Thymomektomie) via Sternotomie.

In der folgenden Operation wurde eine komplette Pleurektomie mit Dekortikation mit anschließender intraoperativer hyperthermer intrathorakaler Chemotherapieperfusion (HITHOC) mit Cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche, eine Stunde) über eine Thorakotomie durchgeführt (siehe unten).

Patient 17 wurde zunächst neoadj. mit Sandostatin und Prednisolon behandelt. Nach chirurgischer Resektion des Thymoms wurde sieben Tage später in einer zweiten Operation eine komplette Pleurektomie rechts mit anschließender hyperthermer intrapleuraler Cisplatinperfusion (Dosierung: $100\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF, pro h) durchgeführt. Auf die zweite Operation folgte eine systemische Chemotherapie (vier Zyklen nach PAC-Schema). Patient 17 ist nach 17-monatiger Nachbeobachtung rezidivfrei am Leben.

Patient 19 wurde nach neoadjuvanter Chemotherapie (fünf Zyklen nach PAC-Schema) in einer ersten Operation thymektomiert. 20 Tage später wurde in einer zweiten Operation eine totale Pleurektomie links mit anschließender hyperthermer intrapleuraler Cisplatinperfusion (Dosierung: 100 mg/m² KOF, pro h) durchgeführt. Patient 19 ist nach 16-monatiger Nachbeobachtung rezidivfrei am Leben.

4.5 Chirurgie der Thymome

4.5.1 Chirurgischer Zugangsweg

Bei allen 23 Patienten mit Thymom wurde als primärer chirurgischer Zugang die komplette mediane Sternotomie gewählt. In keiner der 23 durchgeführten Operationen kam es zu intraoperativen Komplikationen.

4.5.2 Chirurgisches Vorgehen

Bei 12 Patienten ließ sich weder in der präoperativen Bildgebung noch in der operativen Exploration des Situs eine Infiltration des Thymoms in angrenzende Nachbarorgane erkennen. Bei diesen Patienten wurde eine radikale en-bloc-Resektion des Thymoms mitsamt des Thymusrestkörpers und kompletter Entfernung des perithymischen Fettgewebes durchgeführt.

In 11 Fällen fanden sich keine Tumorzellen in den Schnittträgern der Operationsresektate (R0-Resektion). Bei einem Thymom-/Thymuspräparat fanden sich mikroskopisch Tumorzellen im Schnitttrand, entsprechend einer R1-Resektion.

In 11 Fällen (47,8%) wurden neben der vollständigen Resektion des Thymoms zusätzlich infiltrierte Nachbarstrukturen en-bloc reseziert. Am häufigsten betroffen waren die angrenzende mediastinale Pleura und das Perikard. Hierbei konnte in sechs Fällen eine komplette (R0) Resektion erreicht werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Erweiterte chirurgische Resektionen infiltrierter Nachbarstrukturen

| Resezierte befallenen Nachbarstrukturen | Masaoka -Stadium | Resektionsstatus |
|---|---------------------|------------------|
| 1. Pleura | IIa | R0 |
| 2. Pleura + Perikard | IVa | R0 |
| 3. Pleura | IIb | R0 |
| 4. Pleura | IIb | R0 |
| 5. Pleura + Perikard + N. phrenicus li. + V. brachiocephalica | IVa | R1 |
| 6. Pleura + Perikard + Lunge + Herzvorhof + A. pulmonalis | III | R2 |
| 7. Pleura + Perikard + Lunge + N. phrenicus li. + Herzvorhof | IVa | R2 |
| 8. Pleura + Perikard + N. phrenicus re. | IVa | R0 |
| 9. Pleura + Perikard + Lunge + N. phrenicus li. + V. brachioceph. | IVa | R2 |
| | IVa | R1 |
| 10. Pleura + Perikard + Lunge + V. brachiocephalica | IVa | R0 |
| 11. Pleura + Perikard + Lunge | | |

4.5.3 Tumorstadium

Tabelle 9: Stadieneinteilung der Thymome nach der Masaoka-Klassifikation

| Masaoka | Anzahl (n) | Anteil (%) |
|---------|------------|------------|
| I | 6 | 26,1 |
| IIa | 7 | 30,4 |
| IIb | 2 | 8,7 |
| III | 1 | 4,4 |
| IVa | 7 | 30,4 |
| IVb | - | - |

Zur Ermittlung der Tumorstadien wurden sowohl die Operationsprotokolle, als auch die histopathologischen Befunde berücksichtigt.

In sechs Fällen (26,1%) hatte das Thymom entsprechend dem Masaoka Stadium I nicht die Thymuskapsel infiltriert (enkapsuliertes Thymom). Bei den übrigen 17 Patienten (73,9%) kam es bereits zu einem invasiven Wachstum in die Thymuskapsel oder über die Kapsel hinaus in parathymisches Gewebe.

Bei sieben Patienten (30,4%) hatte das Thymom entsprechend dem Masaoka Stadium IVa bereits in die Pleura oder das Perikard metastasiert.

4.5.4 Resektionsstatus

Insgesamt konnte bei 17 Patienten (73,9%) eine komplette Resektion mit mikroskopisch tumorfreien Schnitträndern (R0-Resektion) erzielt werden.

Bei zwei Patienten (8,7%) konnte der Thymustumor makroskopisch entfernt werden, in der Histopathologie waren jedoch Tumorzellen in den Schnitträndern des Resektates nachweisbar (R1-Resektion). Bei vier Patienten (17,4%) konnten makroskopisch sichtbare Teile des Tumors nicht reseziert werden (R2-Resektion).

Unsere Daten zeigen, dass sich hohe R0-Resektionsraten nach neoadjuvanter Therapie (Chemotherapie auf Cisplatinbasis oder Sandostatin+Prednisolon-Therapie) erzielen lassen. Nach neoadjuvanter Therapie konnten neun von zehn (90%) Thymome komplett (R0) reseziert werden.

In unserem Patientenkollektiv konnten alle sechs nicht-invasiven enkapsulierten Thymome (Masaoka-Stadium I) vollständig (R0) reseziert werden. Alle sechs Patienten

waren nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 39,6 Monaten (insgesamt 238 Monate) rezidivfrei am Leben.

Auch bei den invasiven Thymomen (Masaoka II-IV) konnte in den meisten Fällen eine R0-Resektion erreicht werden:

Im Stadium II war bei acht von neun Thymomen eine R0-Resektion möglich. Ein Thymom im Stadium II konnte bei der Erstoperation mittels videothorakoskopischer Thymektomie (VATS) nicht vollständig entfernt werden. In einer zweiten Operation konnte das restliche Tumorgewebe dann vollständig reseziert werden (R0). Von den neun Patienten im Stadium zwei waren acht Patienten zum Studienende rezidivfrei am Leben. Bei einem Patienten entwickelte sich ein lokales Tumorrezidiv im Bereich des Stichkanals der präoperativ durchgeführten Feinnadelbiopsie. Bei dem Patienten wurde umgehend eine chirurgische Revision des Thymomrezidivs durchgeführt. Der Patient ist 28 Monate nach der operativen Revision des lokalen Rezidivs tumorfrei am Leben.

Das einzige Thymom im Tumorstadium III, ein Thymuskarzinom vom Typ C wurde neoadjuvant mit Sandostatin/Urbason vorbehandelt. Trotz der Vorbehandlung ließ sich aufgrund ausgedehnter Infiltration in mediastinale Nachbarorgane keine vollständige Tumorentfernung realisieren. Es wurde ein Tumordebulking durchgeführt, d.h. möglichst große Tumoranteile wurden unter Schonung lebenswichtiger von Tumorgewebe infiltrierter Organe chirurgisch reseziert.

An die Operation wurde eine adjuvante Radio-/Chemotherapie angeschlossen. 27 Monate nach der Thymomektomie wurde in der Bildgebung eine Progression des Tumors nachgewiesen. Daraufhin wurde eine weitere Radio-/Chemotherapie durchgeführt. 28 Monate nach Teilresektion des Thymuskarzinoms ist der Patient noch vor der geplanten Re-Operation an den Folgen des Tumors verstorben.

Im Stadium IV war bei drei von sieben Patienten eine R0-Resektion möglich. Zwei der drei R0-resezierten Thymome wurden zuvor neoadjuvant (Chemotherapie oder Octreotid/Prednison) behandelt.

Alle drei R0-resezierten Thymome im Stadium IVa entwickelten kein Rezidiv.

Bei zwei der vier nicht vollständig resezierten Thymomen (beide WHO-Typ B2) im Stadium IVa mit pleuraler bzw. perikardialer Dissemination von Tumorzellen wurde nach primärer

Thymomektomie eine zweite Operation angeschlossen. In der zweiten Operation wurde eine komplette Pleurektomie mit Dekortikation mit anschließender intraoperativer hyperthermer intrathorakaler Chemotherapieperfusion (HITHOC) durchgeführt (siehe oben). Beide Patienten sind nach 16- monatiger und 17- monatiger Nachbeobachtung rezidivfrei.

Ein Patient mit einem „low-risk“ Thymom (WHO-Typ AB) im Stadium IVa ließ sich nicht vollständig reseziieren. Der Patient erhielt eine adjuvante Chemotherapie auf Cisplatinbasis und ist 33 Monate nach der Operation rezidivfrei am Leben.

In einem Fall konnte ein hochmalignes metaplastisches Thymuskarzinom (WHO-Typ C) im Masaoka-Stadium IVa mikroskopisch nicht vollständig reseziert werden (R1). Auch unter adjuvanter Radio- und Chemotherapie kam es zu einer weiteren Tumorprogression an deren Folgen der Patient drei Monate nach der Operation verstorben ist.

4.5.5 Pathologie

Die exziierten Operationspräparate wurden in steriler Kochsalzlösung verpackt und anschließend mikroskopisch begutachtet. Alle 23 Thymome wurden nach WHO-Kriterien eingeteilt.

Tabelle 10: WHO-Klassifikation

| WHO-Klassifikation | Anzahl (n) | Anteil (%) |
|--------------------|------------|------------|
| A | 4 | 17,4 |
| AB | 5 | 21,7 |
| B1 | 1 | 4,4 |
| B2 | 8 | 34,8 |
| B3 | 3 | 13,0 |
| C (Thymuskarzinom) | 2 | 8,7 |

Die Verteilung der histologischen Subtypen in Abhängigkeit zu dem Masaoka-Stadium zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 11: Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien bei den verschiedenen histologischen WHO-Typen

| WHO | Gesamt (n, %) | Masaoka I | Masaoka IIa | Masaoka IIb | Masaoka III | Masaoka IVa | Masaoka IVb |
|---------------|------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| A | 4 (17,4) | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AB | 5 (21,7) | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| B1 | 1 (4,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| B2 | 8 (34,8) | 0 | 3 | 1 | 0 | 4 | 0 |
| B3 | 3 (13) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| C | 2 (8,7) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Gesamt (n, %) | 23 (100) | 6 (26,1) | 7 (30,4) | 2 (8,7) | 1 (4,4) | 7 (30,4) | 0 (0) |

4.5.6 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei zwei Patienten (8,7%) auf. Ein Patient mit einem hämodynamisch wirksamen (symptomatischen) Hämatothorax am ersten postoperativen Tag benötigte eine operative Revision. Ein Patient mit einer postoperativen myasthenen Krise konnte medikamentös erfolgreich therapiert werden.

4.5.7 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 11,8 Tage (Spanne: 6 bis 28 Tage). Die mittlere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug ein Tag (Spanne: 1 bis 2 Tage).

4.6 Tumorrezidive, Tumorprogression und krankheitsfreies Überleben

Bei einem von 17 (5,9%) vollständig resezierten Thymomen (R0-Resektion) trat ein lokales Tumorrezidiv auf.

Das Rezidiv des Thymoms vom WHO-Typ A wurde 55 Monate nach der Erstoperation im Rahmen der Tumornachsorge bei einer Somatostatin-Szintigraphie diagnostiziert. Hier fand sich der nuklidspeichernde Herd im Bereich des Stichkanals der präoperativ durchgeführten Feinnadelbiopsie (FNP). Bei dem Patient wurde umgehend einer chirurgischen Revision des Thymomrezidivs durchgeführt. Der Patient ist 28 Monate nach der operativen Revision des lokalen Rezidivs tumorfrei am Leben.

Die folgende Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Therapie, das Auftreten von Rezidiven oder einer Tumorprogression. Auch das Rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben werden dargestellt.

Tabelle 12: Therapie, Rezidive, Tumorprogression, Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben

| Patient | Alter bei OP | WHO | Masaoka | Neoadjuvante Therapie | Resektions- - Status | Adjuvante Therapie | Rezidiv / Tumorprogression -> Verlauf | Rezidivfreies Überleben | Gesamt- überleben |
|---------|-----------------|-----|---------|----------------------------|-------------------------|---|---|----------------------------|----------------------|
| 1 | 68 | B2 | Ila | x | R0 | x | Zweitmalignom: Sigma-Ca (ED 07/2004) | 13 J, 0 M | 13 J, 0 M |
| 2 | 51 | B2 | IVa | Octreotid/Prednison | R0 | Chemo (4x nach PAC-Schema) | x | 10 J, 5 M | 10 J, 5 M |
| 3 | 45 | AB | Ila | x | R0 | x | x | 8 J, 5 M | 8 J, 5 M |
| 4 | 40 | B2 | IIb | Octreotid/Prednison | R0 | Radiatio (GD: 50,4 Gy) | Zweitmalignom: papilläres SD-Ca re. (ED 04/2005) | 8 J, 3 M | 8 J, 3 M |
| 5 | 63 | A | I | Octreotid/Prednison | R0 | x | x | 8 J, 1 M | 8 J, 1 M |
| 6 | 34 | B3 | IIb | x | R0 | Chemo + Radiatio | x | 7 J, 10 M | 7 J, 10 M |
| 7 | 68 | B2 | Ila | x | R0 | x | x | 7 J, 10 M | 7 J, 10 M |
| 8 | 53 | A | I | Octreotid/Prednison | R0 | x | x | 7 J, 7 M | 7 J, 7 M |
| 9 | 69 | C | IVa | x | R1 | Chemo (4x nach PAC-Schema) + Radiatio (GD: 30 Gy) | Tumorprogression unter adj. CT + RT -> 3 Monate nach Thymomektomie in Folge des Tumors verstorben | 0 J, 3 M | 0 J, 3 M |
| 10 | 42 | A | Ila | Octreotid/Prednison | R0 | x | Rezidiv im Stichtkanal 55 Monate nach Thymomektomie -> 2. OP: Revision und radikale Resektion des Re-Thymoms | 4 J, 7 M | 7 J, 5 M |
| 11 | 65 | C | III | Octreotid/Prednison | R2 | Radiatio (GD: 54 Gy) + Chemo (4x nach PAC-Schema) | Tumorprogression 27 Monate nach Thymomektomie -> palliative RT + CT -> 1 Monate nach Auftreten/Diagnose des Rezidivs in Folge des Tumors verstorben | 2 J, 3 M | 2 J, 4 M |
| 12 | 54 | AB | Ila | x | R0 | x | x | 6 J, 8 M | 6 J, 8 M |
| 13 | 62 | B3 | Ila | x | R2 | x | x | 6 J, 2 M | 6 J, 2 M |
| 14 | 56 | AB | IVa | Chemo (4x nach ACO-Schema) | R2 | x | x | 2 J, 9 M | 2 J, 9 M |
| 15 | 51 | B1 | IVa | x | R0 | x | x | 2 J, 9 M | 2 J, 9 M |
| 16 | 86 | A | I | x | R0 | x | x | 1 J, 7 M | 1 J, 7 M |
| 17 | 51 | B2 | IVa | Octreotid/Prednison | R2 | HITHOC + Chemo (4x nach PAC-Schema) | x | 1 J, 5 M | 1 J, 5 M |
| 18 | 36 | B2 | Ila | x | R0 | x | x | 1 J, 5 M | 1 J, 5 M |
| 19 | 48 | B2 | IVa | Chemo (5x nach PAC-Schema) | R0 | HITHOC | x | 1 J, 4 M | 1 J, 4 M |
| 20 | 35 | B2 | IVa | Chemo (6x nach PAC-Schema) | R0 | x | x | 1 J, 2 M | 1 J, 2 M |
| 21 | 48 | AB | I | x | R0 | x | x | 1 J, 1 M | 1 J, 1 M |
| 22 | 51 | B3 | I | x | R0 | x | x | 0 J, 11 M | 0 J, 11 M |
| 23 | 36 | AB | I | x | R0 | x | x | 0 J, 7 M | 0 J, 7 M |

Das Rezidivfreie Überleben der 17 Patienten nach kompletter (R0) Thymomresektion liegt 24 Monate bei 100% und nach fünf Jahren (60 Monate) bei 85%.

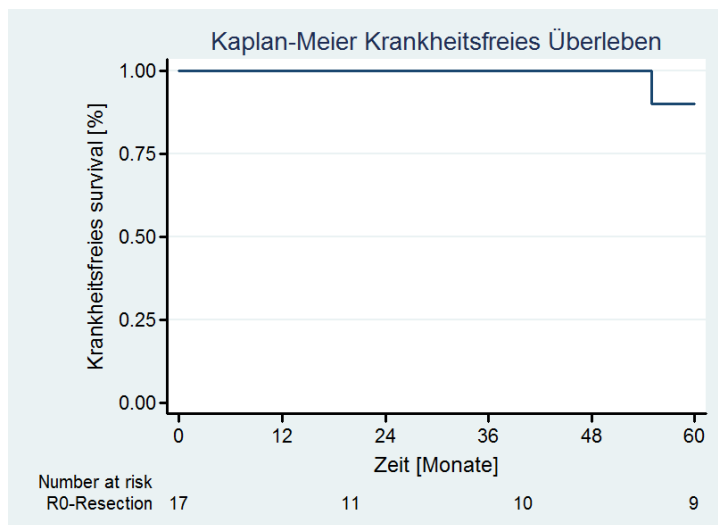


Abbildung 3: Rezidivfreies Überleben der 17 Patienten mit kompletter (R0) Thymomresektion

Bei zwei Patienten (8,7%) kam es nach inkompletter (R1, R2) Resektion des Thymoms zur Progression des Tumorgewebes. Beide Patienten hatten ein Thymuskarzinom (WHO Typ C) in fortgeschrittenem Tumorstadium (Masaoka III und Masaoka IVa).

Bei dem Patienten (siehe Tabelle 12, Patient 11) mit histologisch gesichertem Thymuskarzinom (WHO Typ C) im Masaoka-Stadium III konnte trotz neoadjuvanter Sandostatin+Prednisolon-Therapie aufgrund ausgedehnter Infiltration des Tumors in Perikard, linke Lunge und große Gefäße (A.pulmonalis, Aorta ascendens und Vena anonyma) mit subtotaler Stenose der Gefäße, nur eine makroskopisch inkomplette Resektion (R2) des Thymuskarzinoms erreicht werden. An die Operation wurde eine adjuvante Radio-/Chemotherapie angeschlossen. 27 Monate nach der Thymektomie wurde im Onko-PET eine intensive FDG-Anreicherung in der beschriebenen Tumormanifestation erfasst. Daraufhin wurde eine weitere Radio-/Chemotherapie durchgeführt. 28 Monate nach Teilresektion des Thymuskarzinoms ist der Patient noch vor der Re-Operation an den Folgen des Tumors verstorben.

Der zweite Patient (siehe Tabelle 12, Patient 9) hatte ein hochmalignes metaplastisches Thymuskarzinom im Masaoka-Stadium IVa. Im Folgemonat wurde das Thymom R1-reseziert. Der Operation folgten unmittelbar eine adjuvante Chemotherapie (4 Zyklen nach PAC) und eine Radiatio des Mediastinums und der linken Supraclavicularregion bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy. Auch unter Bestrahlung ließ sich die Tumorprogression nicht verhindern. Der Patient ist drei Monate nach der Operation an den Folgen des Tumors verstorben.

Somit kam es in unserer Studie bei sechs Patienten (2x R1 und 4x R2) mit inkompletter Thymomresektion in zwei Fällen zu einer Progression des Tumors.

Bei den übrigen vier Patienten konnte trotz inkompletter Resektion keine Tumorprogression innerhalb einer Beobachtungszeit von 16 bis 33 Monaten festgestellt werden. Von diesen vier Patienten wurden zwei Patienten nach Thymektomie mit der HITHOC-Therapie behandelt. Bei den zwei Patienten konnte 16 bzw. 17 Monate nach der Thymektomie keine Tumorprogression nachgewiesen werden.

4.7 Gesamtüberleben und Letalität

4.7.1 Intraoperative Mortalität und frühpostoperative Letalität

Keiner der 23 operativ versorgten Patienten mit einem Thymom ist während der Operation bzw. in der frühen postoperativen Phase (30 Tage) verstorben.

4.7.2 Gesamtleletalität und Gesamtüberleben

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 58,4 Monaten (Spanne: vier bis 157 Monate) sind noch 21 (93,3%) Patienten am Leben. Zwei der 23 Patienten mit einem nachgewiesenen Thymom sind innerhalb der Studienbeobachtungszeit (Dezember 1997 bis Dezember 2010) an den Folgen des Tumors verstorben. Somit betrug die Gesamtleletalität aller in unserer Studie erfassten Patienten 8,7% (2/23).

Das Gesamtüberleben aller 23 Patienten beträgt nach zwei Jahren 95% und nach fünf Jahren 87,8% (siehe Abbildung 4).

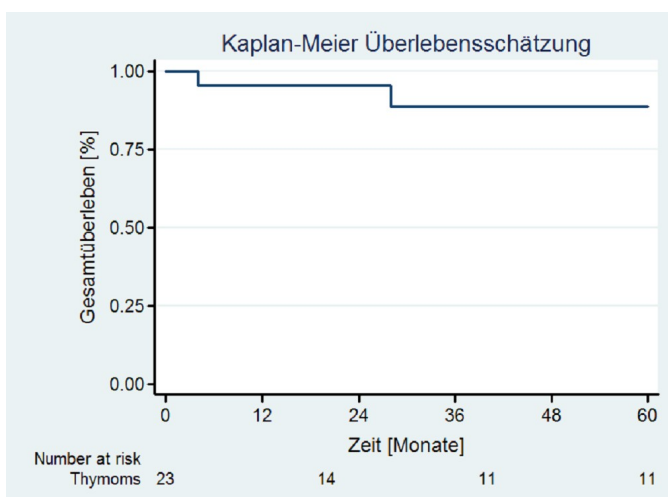


Abbildung 4: Überlebenskurve Patienten (n=23).

Beide verstorbenen Patienten hatten ein histologisch gesichertes Thymuskarzinom (WHO Typ C). Die Patienten sind drei bzw. 27 Monate (Median 15; SD± 16,970) nach der primären Resektion des Thymuskarzinoms verstorben (siehe oben).

Innerhalb dieser relativ kleinen Patientengruppe von 23 Patienten mit histologisch gesicherten Thymom, mit einer geringen Inzidenz der jeweiligen Masaoka-Tumorstadien und den histologischen WHO-Subtypen und nur zwei Todesfällen, war eine statistische Analyse zur Identifizierung unabhängiger Prognosefaktoren hinsichtlich dem Gesamtüberleben nicht möglich.

Zusammenfassend lässt sich als Tendenz ein ungünstiger klinischer Verlauf hinsichtlich des tumorfreien Überlebens und Gesamtüberlebens bei Thymomen im fortgeschrittenen Tumorstadium, Thymuskarzinome und bei unvollständig resezierten Thymomen (R1, R2) erkennen.

5. Diskussion

Thymome sind seltene epitheliale Neoplasien der Thymusdrüse mit einer Inzidenz von ca. 0,32/100.000 Einwohner/Jahr in Europa. Insgesamt machen sie nur ca. 0,2 – 1,5% aller malignen Tumoren aus. Üblicherweise erfolgt die klinische Stadieneinteilung von Thymomen heute nach der Masaoka-Klassifikation. Diese Klassifikation mit prognostischer Relevanz basiert auf der makromorphologischen und mikroskopischen Invasivität des Tumors. Histopathologisch werden Thymome nach der neuen WHO-Klassifikation eingeteilt. Diese unterscheidet sechs histologische Typen von Thymustumoren (Subtypen A, AB, B1, B2, B3, C bzw. Thymuskarzinom).

Thymome können mit einer Vielzahl immunologischer, paraneoplastischer Erkrankungen assoziiert sein. Am häufigsten koexistiert die paraneoplastische Myasthenia gravis mit einem Thymom (siehe unten). Bei Thymuskarzinomen kommen solche paraneoplastischen Begleiterkrankungen in aller Regel nicht vor.

Die Patientenzahl unserer Studie liegt mit 23 thymektomierten Patienten in einem Zeitraum von 13 Jahren und sechs Monaten (durchschnittlich ca. 1,7 /Jahr) unter den Patientenzahlen größerer thoraxchirurgischer Zentren. Allerdings sind die Fallzahlen der operativ versorgten Patienten mit Thymomen in der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Aktuell werden am Universitätsklinikum Regensburg ca. 20 Patienten pro Jahr mit einem Thymom operiert. Damit hat die Abteilung für Thoraxchirurgie mittlerweile deutschlandweit die höchsten Fallzahlen von operativ versorgten malignen Thymustumoren und ist als überregionales thoraxchirurgisches Zentrum in der Behandlung von Thymomen etabliert.

Die größte europäische Thymomstudie umfasst 307 Patienten in einer Studiendauer von 38 Jahren. In der größten deutschen Studie aus Freiburg wurden in einem Zeitraum von 20 Jahren 84 Patienten thymektomiert.

Thymome können in nahezu jedem Alter auftreten (Spanne: 8. Lebensmonat bis > 90 Jahre), jedoch sind Thymome bei Kindern und jungen Erwachsenen äußerst selten. Die meisten Thymome werden im mittleren Lebensalter diagnostiziert, mit einer Erkrankungshäufung zwischen dem vierzigsten und sechzigstem Lebensjahr.

Das Altersspektrum unserer Studie reicht vom 34. Lebensjahr bis zum 86. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter in unserem Patientenkollektiv lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 52,7 Jahren ($SD \pm 13,161$) und entspricht damit ungefähr dem

Mittelwert der drei größten retrospektiven Studien. Bei diesen drei Studien lag das Durchschnittsalter bei 54, 49 und 47 Jahren .

Die Geschlechterverteilung unserer Probandengruppe ist annähernd ausgeglichen (w : m = 11 : 12 ; 48 vs. 52%). Diese Verteilung stimmt mit der Geschlechterverteilung größerer Studien (>100 Patienten) überein .

Charakteristisch für Thymome ist ein langsames, verdrängendes und indolentes Wachstum.

50% der Thymome sind zum Diagnosezeitpunkt noch von einer Tumorkapsel umgeben . Langsam wachsende Thymome können lange Zeit klinisch stumm bleiben. Bei asymptomatischen Patienten mit einem Thymom wird der Tumor dann häufig zufällig in der Thoraxbildgebung entdeckt. Etwa ein Drittel aller Patienten mit einem Thymom haben zum Diagnosezeitpunkt keine tumorbedingten klinischen Symptome .

Eine entsprechende Verteilung fand sich auch in unserer Probandengruppe. 26,1% der Patienten mit einem Thymom hatten keine tumorbedingten klinischen Symptome. 73,9% (17/23) unserer Patienten zeigten klinische Symptome, die hinweisend auf ein Thymom waren. Die Myasthenia gravis ist das häufigste tumorbedingte Symptom. Bei Erstsymptomatik einer Myasthenia gravis muss immer eine Thymushyperplasie oder ein Thymom in Betracht gezogen werden . Die paraneoplastische Myasthenia gravis koexistiert bei ca. 30 - 45% aller Patienten mit einem Thymom. Demgegenüber weisen ca. 10 - 15% der Patienten mit einer Myasthenia gravis ein Thymom auf . In diesem prozentualen Bereich liegt auch die Inzidenz der paraneoplastischen Myasthenia gravis in unserem Patientengut. Innerhalb unseres Patientenkollektivs wurde die Myasthenia Gravis bei neun von 23 Patienten (39,1%) mit einem Thymom nachgewiesen.

Die Thymektomie ist gemeinsam mit der medikamentösen Therapie (Acetylcholin-Esterase-Hemmer und Immunsuppressiva) ein fester Baustein in der Behandlung der paraneoplastischen Myasthenia gravis. Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass die Thymektomie den Verlauf einer generalisierten Myasthenia gravis signifikant verbessern kann . Baumgartner kann in seiner Übersichtsarbeit zu acht Studien zeigen, dass eine operative Entfernung des Thymus bei der Hälfte der Patienten eine Totalremission und bei einem Drittel eine deutliche Besserung bringt. Bei 13% hatte die Thymektomie keine oder unter Umständen sogar negative Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der paraneoplastischen Myasthenia gravis .

Beim Vorliegen eines Thymoms gibt es neben der Myasthenia gravis noch ein breites Spektrum paraneoplastischer Autoimmunkrankheiten, welche entweder isoliert oder gemeinsam mit der Myasthenia gravis auftreten können. Zusätzlich zu der Myasthenia gravis werden noch bei ca. 5 - 10% der Patienten mit einem Thymom weitere paraneoplastische immunologische Begleiterkrankungen diagnostiziert. Der Myasthenia gravis folgend sind die paraneoplastische Zytopenie (Aplastische Anämie, pure red cell aplasia) und die Hypo- γ -Globulinämie die häufigsten kovariierende paraneoplastischen Begleiterkrankung bei Patienten mit einem Thymom. Bei den Patienten unserer Studie traten neben der Myasthenia gravis keine weiteren paraneoplastischen Begleiterkrankungen auf.

Nach der Myasthenia gravis sind lokale Symptome an zweiter Stelle tumorbedingter klinischer Symptome. Lokale Symptome treten in der Regel erst bei fortgeschrittenen Thymomen in Folge größerer mediastinaler Tumormassen auf. Bedingt durch die topographische Lage des Thymus und seinen angrenzenden Nachbarorganen kann es in Folge einer Kompression oder Infiltration umliegender Nachbarorgane zu lokalen Symptomen kommen. Am häufigsten sind Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Husten, Dysphagie oder eine obere Einflusstauung. Nach Detterbeck et al. treten lokale Symptome bei etwa 40 % der symptomatischen Patienten auf. In unserer Probandengruppe traten lokale Beschwerden bei acht von 17 (47%) symptomatischen Patienten auf, darunter waren unspezifische Thoraxschmerzen (drei Patienten) am häufigsten. In diesem Zusammenhang muss der relativ große Anteil (30,4%) fortgeschrittener Thymome im Tumorstadium IVa in unserem Patientengut berücksichtigt werden. Möglicherweise trägt der relativ große Anteil fortgeschrittener Thymome zum überdurchschnittlichen Auftreten (47%) lokaler Symptome in unserer Probandengruppe bei. Bei den Patienten unserer Studie traten lokale Symptome nur im fortgeschrittenen Tumorstadium (\geq Masaoka-Stadium IIb) auf. Bei allen Patienten mit intrathorakalen Symptomen hatte der Tumor schon die Tumorkapsel infiltriert. Bei sieben von acht Patienten (87,5%) mit intrathorakalen Beschwerden hatte der Tumor bereits Nachbarorgane befallen.

Patienten mit einem Thymom haben ein erhöhtes Risiko an einer Zweitneoplasie zu erkranken. Dies ist insbesondere für das diagnostische Vorgehen bei der Tumornachsorge von großer Bedeutung. Insgesamt treten bei ca. 10 – 20% aller Patienten mit einem malignen Thymustumor Zweitneoplasien auf. Engels et al. beschrieb 2010 in seiner

epidemiologischen Arbeit zu Thymomen ein erhöhtes Risiko insbesondere für das Auftreten von B-Zell-Non-Hodgkin Lymphomen und Weichteilsarkomen .

In unserem Patientenkollektiv wurde bei zwei Patienten neben dem Thymom ein zweiter maligner Tumor diagnostiziert. Ein einseitiges Schilddrüsenkarzinom trat 29 Monate postoperativ, ein Sigmakarzinom 79 Monate nach Thymomektomie auf.

Die Verdachtsdiagnose eines Thymoms wird üblicherweise anhand von typischen klinischen Symptomen und/ oder eines auffälligen Befundes in der bildgebenden Untersuchung gestellt und wird im Verlauf histologisch gesichert . Äußert der Patient Symptome wie die Myasthenia gravis oder lokale Symptome, die auf einen Tumor im Mediastinum hinweisen, hilft eine bildgebende Untersuchung des Thorax den Verdacht zu erhärten . Nach Stremmel et al. ist die Computertomographie der Goldstandard in der Beurteilung von Thymustumoren . Neben der typischen Lokalisation gibt es in der Bildgebung weitere Merkmale, die auf ein Thymom hinweisen. Typischerweise stellen sich Thymome als homogene, umkapselte Raumforderung im oberen vorderen Mediastinum dar . In der Computertomographie haben Thymome überwiegend eine niedrige Gewebedichte, jedoch treten in ca. 15% Kalzifizierungen im Tumorgewebe auf . Mittels der Computertomographie lässt sich eine Ausdehnung des Thymoms in mediastinales Fett oder in angrenzende Nachbarorgane erkennen, allerdings ist die Sensitivität beschränkt (falsch-positive Ergebnisse in 20%, falsch- negative in 7% der Fälle) . Ein neues diagnostisches bildgebendes Verfahren ist die PET-CT, eine Kombination der Positron-Emissions-Tomographie (PET) und der Computertomographie (CT). Die PET-CT eignet sich nicht in der Primärdiagnostik von Thymomen, da der Fluor-Desoxy-Glucose (FDG) Umsatz der Thymusdrüse physiologisch bereits erhöht ist. Für die Erkennung von Rezidiven und zur Metastasensuche von Thymomen und Thymuskarzinomen ist die PET-CT jedoch ein sehr sensitives bildgebendes Verfahren das bereits geringste Nuklidanreicherungen erfasst und eine detaillierte anatomische Darstellung der detektierten Läsion anhand der computertomographischen Schnittbilder ermöglicht. In der Nachsorge von Thymomen und Thymuskarzinomen gewinnt die PET-CT zunehmend an Stellenwert .

Die Diagnosesicherung von Thymomen und Thymuskarzinomen erfolgt anhand der histopathologischen Untersuchung des Tumorgewebes. Bei kleinen, enkapsulierten Thymomen wird die Diagnose postoperativ durch die histopathologischer Untersuchung

des vollständig entfernten Tumors gestellt. Bei großen, invasiv wachsenden oder atypischen Tumormassen, bei welchen eine primäre Operabilität nicht gegeben ist, sollte eine präoperative Gewebeentnahme erfolgen. Auf Grundlage der histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchung des Tumorgewebes lassen sich dann weitere Therapieentscheidungen treffen. Eine gezielte präoperative Therapie (z.B. Chemotherapie, Radiotherapie oder Somatostatinanaloga) auf Grundlage dieser Untersuchungen kann möglicherweise die Tumormasse präoperativ reduzieren und somit die Operabilität des Tumors erhöhen .

Die offene chirurgische Biopsie mittels anteriorer Mediastinotomie bietet sich bei großen Tumoren im vorderen Mediastinum an, da bei dieser Methode, gegebenenfalls unter Einsatz eines Video-Thorakoskops, das vordere Mediastinum gut exploriert und direkt Tumorgewebe entnommen werden kann .

Auch die sonographische oder computertomographisch gestützte Feinnadelpunktion kann zur präoperativen Diagnosesicherung der verdächtigen Tumormasse dienen. In einer Studie von Shin et al. entsprach der histopathologische Befund der Feinnadelbiopsie in 86% dem postoperativen histopathologischen Befund des Thymomresektates . Die Feinnadelbiopsie ist jedoch umstritten, da bei ihr grundsätzlich die Möglichkeit einer Metastasensetzung im Stichkanal besteht . Zudem ist die Abgrenzung zwischen Thymomen und malignen thymogenen Lymphomen aus der gewonnenen Biopsie meist schwierig und kann zu Fehldiagnosen führen . Insgesamt ist das Risiko von Stichkanalmetastasen laut Venuta et al. sehr gering, allerdings sind in der Literatur einzelne Fälle beschrieben .

Auch in unserem Patientenkollektiv kam es möglicherweise in einem Fall zur Streuung von Tumorzellen im Bereich des Stichkanals (siehe Tabelle 12, Patient 10). Hierbei wurde bei einer Somatostatin-Szinigraphie 55 Monate nach Thymomektomie eines R0-resezierten Thymoms (WHO Typ A) rechts parasternal eine vermehrte Nuklidanreicherung nachgewiesen. Der nuklidspeichernde Herd lag im Bereich des Stichkanals der Stanzbiopsie die vor der Thymomektomie zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde. Bei dem Patient wurde umgehend eine chirurgische Revision des Thymomrezidivs durchgeführt.

In unserem Patientengut wurde bei neun von 23 Patienten (39,1%) präoperativ Gewebe aus der mediastinalen Tumormasse gewonnen. In acht von neun Fällen entsprach der histopathologische Befund der Biopsie dem postoperativen histopathologischen Befund des Thymomresektates. In einem Fall unterschieden sich die Befunde im WHO-Subtyp.

Ein modernes sensitives bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von bösartigen Thymustumoren ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Insbesondere bei Patienten mit einer Myasthenia gravis und einer Raumforderung im Bereich der Thymusloge kann die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie helfen zwischen maligner oder benigner Tumormasse des Thymus zu differenzieren. In einer Studie von Lastoria et al. konnte bei 17 Patienten der positive Befund in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie anschließend histologisch bestätigt werden (Sensitivität 100%).

In unserem Patientengut lag die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode bei 76,9%. Insgesamt wurde in unserer Probandengruppe von 45 Patienten bei 18 Patienten eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt. Eine positive Anreicherung von Octreotid/Tectrotyd (Somatostatin-Analoga) fand sich bei 10 Patienten. Bei diesen 10 Patienten konnte später der Verdacht auf ein Thymom bestätigt werden. Innerhalb der Patientengruppe mit einem Thymom wurde die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie bei 13 Patienten durchgeführt. Eine positive Anreicherung von Octreotid/Tectrotyd fand sich bei 10 Patienten (Sensitivität 76,9%).

Die chirurgische Therapie in Form einer radikalen en-bloc Entfernung des Tumorgewebes unter Einschluss des mediastinalen Fettgewebes und der angrenzenden Lymphknoten ist der Grundpfeiler in der Behandlung der Thymome und Thymuskarzinome. Bei allen Patienten mit potentiell resektablem Thymom sollte eine explorative Operation bzw. eine Resektion des Thymoms durchgeführt werden. Die komplette Tumorentfernung (R0-Resektion) stellt die effektivste Behandlungsmodalität von Thymomen dar. Daher sollte wenn möglich eine vollständige chirurgische Resektion des Tumors mitsamt leicht resezierbarer infiltrierter Nachbarstrukturen angestrebt werden.

Die mediane komplette Sternotomie ist der Standardzugang in der Chirurgie von Thymomen. Die mediane Sternotomie bietet einen guten Zugang zum vorderen Mediastinum und ist schnell und leicht durchzuführen. Sie ermöglicht eine uneingeschränkte Exploration der Tumorformation im gesamten vorderen Mediastinum einschließlich der Pleuraräume und bietet bei Tumordinfiltration in benachbarte Organe die Möglichkeit einer en-bloc-Resektion des Thymus mitsamt befallener Strukturen.

In unserer Studie wurde bei allen 23 Patienten die mediane Sternotomie als primärer chirurgischer Zugang gewählt. Alle 23 Operationen, die über die komplette mediane longitudinale Sternotomie durchgeführt wurden verliefen ohne Komplikationen.

In jüngerer Vergangenheit wurden verschiedenen innovative minimal-invasive Operationsverfahren in der Behandlung von intrathorakalen Tumoren erprobt. Bei der Resektion von Thymustumoren bietet sich insbesondere die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als Alternative zur medianen Sternotomie an. Zum Einsatz von minimal-invasiven thoraxchirurgischen Verfahren in der Behandlung von Thymomen existieren bisher nur wenige klinische Studien mit kleinen Patientenzahlen. Für Davenport und Mitarbeiter ist die videoassistierte Thorakoskopie grundsätzlich ein geeignetes alternatives Operationsverfahren, welches allerdings ausschließlich von entsprechend geschulten Ärzten und nur bei Thymomen in frühen Tumorstadien (Stadium I und II) durchgeführt werden sollte. Nach Stremmel et al. sollte die VATS nur bei kleinen enkapsulierten Thymomen (Größe max. 4 cm) ohne Gefäß- oder Perikardinfiltration angewandt werden. Wright et al. konstatiert das weitere Langzeit follow-up-Studien notwendig sind, um den Nutzen von minimalinvasiven thorakoskopischen Verfahren zur Entfernung maligner Thymustumoren unter Beweis zu stellen.

Das therapeutische Vorgehen bei Thymomen hängt entscheidend vom Tumorstadium ab. Kleine, makroskopisch nichtinvasive Thymome in frühen Tumorstadien werden unter Einschluss des mediastinalen Fettgewebes und der angrenzenden Lymphknoten mit dem Ziel einer vollständigen Tumorentfernung operiert. Insbesondere bei Thymomen im frühen Tumorstadium lässt sich durch eine komplette chirurgische Resektion ein kurativer Ansatz verfolgen. Ergeben präoperative bildgebende Untersuchungen (Thorax-CT mit Kontrastmittel) keine Tumordinfiltration in mediastinale Nachbarorgane, lässt sich der Tumor auch in den meisten Fällen vollständig resektieren. Durch das präoperativ durchgeführte CT-Thorax ist es schwierig zwischen enkapsulierten Thymomen (Masaoka I) und Thymomen mit Kapselinfiltration (Masaoka II) zu unterscheiden. Nach Wright et al. ist die präoperative Unterscheidung zwischen diesen beiden frühen Tumorstadien irrelevant, da die chirurgische Resektion in beiden Stadien als Primärtherapie empfohlen wird.

Besondere Aufmerksamkeit sollte nach Wright et al. den Gewebegrenzen zwischen Tumor und Perikard gewidmet werden. Findet sich in der präoperativen Bildgebung oder in der intraoperativen Exploration Fettgewebe zwischen Perikard und dem aufliegenden Thymom, ist eine Resektion des Tumors ohne Perikardteilresektion unter Mitnahme des Fettgewebes vertretbar. Findet sich keine Fettschicht, sollte man entsprechende Teile des

Perikards en-bloc mitentfernen oder die Schnittländer intraoperativ histopathologisch nach Tumorzellen untersuchen. Ein gründliches Absuchen des gesamten Pleuraraumes (parietale und viszerale Pleura) ist nötig, um kleine Metastasenherde auf der Pleura zu entdecken und solche, falls vorhanden, zu reseziieren .

In unserer Studie konnten 91,7% (11/12) der Thymome, welche weder in der präoperativen Bildgebung noch in der intraoperativen Exploration eine Tumordinfiltration in angrenzendes Gewebe erkennen ließen, vollständig (R0) reseziert werden.

Lokal fortgeschrittene Thymome (Masaoka III, IVa) sollten stets im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. Nur durch die multimodale Behandlung von fortgeschrittenen Thymomen lassen sich gute Langzeitergebnisse erreichen. Die Tumorsektion ist der Grundpfeiler im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes. Auch bei fortgeschrittenen Thymomen muss eine komplette chirurgische Resektion angestrebt werden .

Eine mögliche Therapieoption in der Behandlung von primär nicht resektabel erscheinenden Thymomen im Stadium III und IVa ist die neoadjuvante (Induktions-)Chemotherapie. Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist ein Down-Staging bzw. die Zytoreduktion des Tumors. Durch eine Verkleinerung der Tumormasse lässt sich möglicherweise eine sekundäre Resektabilität erreichen. Bestenfalls lässt sich der Tumor im Anschluss an die zytoreduktive Behandlung komplett reseziieren und die Prognose der Patienten dadurch entscheidend verbessern. Die Datenlage in der Literatur bezüglich dem therapeutischen Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie in der Behandlung fortgeschrittener Thymome ist allerdings nur unzureichend. Es existieren keine größeren prospektiven randomisierten Fallstudien. Die Therapieergebnisse der existierenden meist retrospektiven Studien mit meist kleinen Fallzahlen lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Chemotherapieregime nur eingeschränkt beurteilen. In den publizierten Studien differieren die Ansprech- und Remissionsraten teilweise erheblich . Üblicherweise kommen Kombinationschemotherapien in der Behandlung von malignen Thymustumoren zum Einsatz. Seit Hinzunahme von Cisplatin konnten die Ansprechraten von Kombinationschemotherapien im Vergleich zu nicht-cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapien deutlich erhöht werden . Das PAC-Schema (Kombination von Cisplatin, Adriamycin und Cyclophosphamid) ist das am häufigsten angewandte neoadjuvante Kombinationschemotherapieregime in der Behandlung von Thymomen.

Nach der Behandlung mit der PAC-Kombinationschemotherapie wurden komplette Remissionsraten von ca. 10 – 45% und partielle Remissionsraten von bis zu 90% beschrieben . In einer Studie von Loehrer et al. wurden 23 Patienten mit primär nicht resektablen Thymomen (Stadium III: 22 Patienten, Stadium IVb: 1 Patient) neoadjuvant mit der PAC-Kombinationschemotherapie behandelt. In 16 von 23 Fällen ließ sich ein Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie nachweisen. In fünf Fällen kam es zu einer kompletten Remission, in 11 Fällen zu einer partiellen Remission. In einer klinischen Phase- II Studie von Kim et al. sprachen 63% der Thymome partiell und 14% vollständig auf die Chemotherapie an . Mehrere Autoren zeigen einen Resektabilitäts- und Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Chemotherapie bei Thymomen in den Stadien III und IVa auf. Es werden 5-Jahresüberlebensraten von über 80% nach multimodaler Behandlung von primär nicht resektablen Thymomen mit neoadjuvante Kombinationstherapie und anschließende Thymomresektion beschrieben. Die Überlebensraten dieser Studien variieren allerdings teilweise deutlich .

Eine präoperative Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Thymomen (Stadium III und IVa) brachte in mehreren retrospektiven Studien mit kleinen Patientenzahlen keinen Resektabilitäts- und Überlebensvorteil .

Die Indikation der postoperativen Strahlentherapie ist abhängig vom Tumorstadium und vom Resektionsstatus. Im postoperativen Ansatz kann sie bei fortgeschrittenen Thymomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes in Betracht gezogen werden. Enkapsulierte Thymome im Stadium I benötigen keine postoperative Bestrahlung . Ob eine postoperative Bestrahlung im Stadium II in Betracht gezogen werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt. Möglicherweise kann bei Stadium II Thymomen mit klinisch-pathologisch nachgewiesener transkapsulärer Tumordinfiltration das Lokalrezidivrisiko durch die postoperative Radiotherapie gesenkt werden . Im Stadium III und IVa konnte in mehreren Studien eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate durch die postoperative lokale Bestrahlung nachgewiesen werden .

Fernandes et al. verglichen in einer Multicenter-Studie die Überlebenszeiten von Patienten mit Thymomen im Stadium III und IVa mit alleiniger chirurgischer Therapie mit den Überlebenszeiten von Patienten mit Thymomen im Stadium III und IVa bei welchen neben der Thymomresektion zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt

wurde. Hierbei konnte eine signifikant höhere Überlebenszeit ($p = 0.04$) der Patienten mit zusätzlicher adjuvanter Radiotherapie nachgewiesen werden .

Zum Einsatz kommt die postoperative Bestrahlung auch bei unvollständig resezierten Tumoren (R1, R2). Hier scheint die postoperative Radiatio einen prognostischen Vorteil gegenüber der alleinigen Operation ohne Bestrahlung zu bringen . Seeber et al. zeigten in ihrer Zusammenfassung von 16 Studien mit kleineren Fallzahlen, dass sich durch die postoperative Bestrahlung nach inkompletter Tumorresektion von fortgeschrittenen Thymomen (Stadium III und IVa) lokale Tumorkontrollraten von ca. 60 – 90% erreichen lassen . Üblicherweise beträgt die Dosis bei der postoperativen lokalen Radiotherapie ca. 50 – 54 Gy (1,8 – 2,0 Gy/ Tag). Bei unvollständig resezierten Thymomen wird eine höhere Strahlendosis angestrebt .

In dieser Studie erhielten zwei Patienten eine adjuvante Strahlentherapie: Ein 34-jähriger Patient mit einem lokal invasiven Thymom (Stadium IIb) wurde nach neoadjuvanter Octreotid/Prednisontherapie und vollständiger Resektion mit 50,4 Gy bestrahlt. Er ist sieben Jahre und 10 Monate nach der Operation rezidivfrei am Leben. Bei einem zweiten Patient mit Thymuskarzinom konnte die Tumorprogression trotz adjuvanter Bestrahlung mit 54 Gy nicht verhindert werden. Der Patient ist zwei Jahre und vier Monate nach der Operation an den Folgen des Tumors verstorben.

Neben der Chemotherapie und der Radiotherapie gibt es alternative Therapieoptionen wie die Therapie mit einem Somatostatinanalogon (z.B. Octreotid). Diese hat ein besseres Nebenwirkungsprofil als die Chemo- oder Radiotherapie und kann insbesondere bei primär inoperabel erscheinenden Thymomen oder bei weit fortgeschrittenen Thymomen als Palliativtherapie angewendet werden. Bei Ansprechen auf die Therapie mit einem Somatostatinanalogon kann bei primär inoperablen Thymomen durch eine Reduzierung der Tumormasse die Resektabilität des Tumors erhöht werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist der szintigraphische Nachweis einer Anreicherung des markierten Somatostatinalogons im Tumorgewebe. In einer Studie von Lastoria et al. konnte szintigraphisch bei allen histologisch gesicherten Thymomen mit einer Tumorgöße über 1,5 cm ($n=11$) eine vermehrte Octrotidanreicherung im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Bei Thymushyperplasie oder anderen benignen Veränderungen des Thymus kam es nicht zu einer vermehrten Nuklidanreicherung im Thymusgewebe . Durch die Behandlung mit einem Somatostatinanalogon, gegebenenfalls in Kombination mit Prednisolon ließen sich in einigen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen. Der

inhibitorische Effekt von Octreotid auf maligne entartete Thymusepithelzellen konnte von der Arbeitsgruppe um Ferone et al. im Jahr 1999 in vitro nachgewiesen werden . Bereits 1997 stellte die Arbeitsgruppe von Palmieri et al. in einem Einzelfallbericht die erfolgreiche Octreotidtherapie bei einem Patienten mit weit fortgeschrittenen Thymom dar . In einer Studie von Loehrer et al. wurden 36 Patienten mit nachgewiesener tumoraler Octreotidanreicherung drei mal täglich mit 0,5 mg Octreotid subkutan und bei Nichtansprechen nach acht Wochen zusätzlich mit Prednisolon (0,6 mg/kg KG p.o./Tag) behandelt. Hierbei zeigte sich eine Remissionsrate von 13% für Octreotid allein und 30% für die Kombination von Octreotid plus Prednison . Schalke et al. konnten in einer Untersuchung zur neoadjuvanten Kombinationstherapie mit Sandostatin®-LAR® und Prednisolon von primär nicht operablen Thymomen ein Ansprechen bei ca. 80% der behandelten malignen Thymustumoren feststellen. Schalke et al. konstatierten, dass die neoadjuvante Therapie von primär inoperablen Thymomen mit Sandostatin eine effektive Behandlungsoption zur Tumorverkleinerung und zur Verbesserung der Resektabilität ist . Auch in unserer Studie ließ sich eine hohe R0-Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie erreichen. Fünf von sieben Thymomen (71,4%) konnten nach Octreotid/Prednisolon Therapie komplett (R0) reseziert werden. Drei Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie auf Cisplatinbasis. Insgesamt konnten nach neoadjuvanter Therapie 90% der Thymome komplett (R0) resezieren werden, 60% dieser Thymome befanden sich in fortgeschrittenen Tumorstadien (Masaoka-Stadium III oder IVa).

Bei der chirurgischen Therapie fortgeschrittener Thymome mit Tumordinvasion in benachbarte Organe sind häufig radikale Verfahren mit en-bloc-Resektion des Primärtumors mitsamt den beteiligten Strukturen (z.B. Pleura, Perikard, Nervi phrenici) nötig um eine vollständige Resektion zu erzielen. Sind mittelgroße Venen, wie die Vena anonyma, oder große Venen, wie die obere Hohlvene, von Tumorgewebe infiltriert, lassen sich die Gefäße nach chirurgischer Abtragung der Tumorzellen rekonstruieren. Hierbei können die resezierten Gefäßabschnitte durch synthetische Gefäßprothesen aus Polytetrafluorethylen (PTFE) ersetzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist der Gefäßersatz aus Rinderperikard. Häufig sind auch die Zwerchfellnerven infiltriert. Eine einseitige Entfernung des vom Tumor infiltrierten Nervus phrenicus kann, um eine komplette Resektion zu erzielen, bei ansonsten gesunden Patienten erwogen werden. Bei Patienten mit Myasthenia gravis steigt die Morbidität bei Resektion des Nervus phrenicus signifikant an . Zusammenfassend sind solche aggressiven Operationsverfahren unter Mitnahme

infiltrierter umliegender Strukturen meist vertretbar, da sich durch solche ausgedehnten Operationsverfahren die R0-Resektionsrate auf 70-90% anheben lässt und somit die Prognose der Patienten verbessert werden kann .

In unserer Patientengruppe wurde bei 11 Patienten (47,8%) die Resektion des Thymoms um eine Teilresektion von infiltrierten Nachbarstrukturen erweitert. Am häufigsten wurden Perikard und Pleura (n=11), Nervus phrenicus einseitig (n=4), Teile der Lunge (n=5) und Teile von großen Gefäßen (n=4) mitentfernt. Hierbei konnte bei sechs von 11 (54,5%) Patienten eine R0-Resektion erreicht werden.

Neben dem Tumorstadium hat sich die Radikalität der Operation bzw. der Resektionsstatus in den meisten bisherigen Studien als der wichtigste Prognosefaktor für Thymome herausgestellt . Wilkins et al. und Venuta et al. sehen in der komplette Tumorentfernung (R0-Resektion) die effektivste Behandlungsmodalität von Thymomen . In Studien mit großen Patientenzahlen stellte sich die R0-Resektion als gesicherter unabhängiger Prognosefaktor heraus . Die von Seeber et al. aus mehreren Studien errechneten 10-Jahresüberlebensraten (JÜR) nach Operation ± Radiotherapie betragen nach vollständiger (R0) Resektion ca. 81 - 98%, nach inkompletter (R1) Resektion ca. 68 – 72% und nach alleiniger Biopsie ca. 25% .

Die zwei größten Studien zu Thymomen mit jeweils mehr als 300 Patienten konnten ein signifikant günstigeres 10-Jahres-Überleben bei Patienten mit kompletter Resektion (R0) im Vergleich zu Patienten mit inkompletter Tumorentfernung nachweisen . In der größten veröffentlichten retrospektiven Studie (1320 Probanden) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach kompletter Resektion (R0-Resektion) im Stadium I bei 100% und die Rezidivrate bei 1% (Kondo 2003). Die 5-Jahres-Überlebensraten bei kompletter Resektion im Masaoka-Stadium II liegt bei 98%. Auch in fortgeschrittenen Tumorstadien (Masaoka III, IVa) liegen die 5-Jahresüberlebensraten nach R0-Resektion bei über 90%.

In unserer Studie konnte bei 73,9% der Patienten (17/23) eine komplette Resektion mit mikroskopisch tumorfreien chirurgischen Schnitträndern (R0-Resektion) erzielt werden.

Bei sechs Patienten (R1 = 2; R2 = 4) war dies aufgrund fortgeschrittenen Tumorwachstums nicht möglich. In unserer Studie entwickelte sich nur bei einem Patienten nach R0-Resektion ein Rezidiv (5,9%). Bis zum Studienende ist keiner der Patienten mit R0-resezierten Thymom gestorben. Diese Daten stimmen mit der Literatur überein und verdeutlichen den hohen prognostischen Wert der kompletten Tumorentfernung (R0-Resektion) hinsichtlich dem rezidivfreien Überleben und dem Langzeitüberleben.

Die R0-Resektionsrate (73,9%) unserer Studie ist verglichen mit denen größerer Studien unterdurchschnittlich. In den drei größten Studien mit über 240 Patienten (241 bis 924 Patienten) lagen die R0-Resektionsraten zwischen 92% und 85% . Die überdurchschnittliche Zahl an fortgeschrittenen Thymomen innerhalb unserer Patientengruppe könnte die niedrigere R0-Resektionsrate in unserer Studie (73,9%) erklären.

Im Masaoka-Stadium I ließ sich bei allen Patienten (n=5, 100% R0) das Thymom vollständig resektieren. Im Masaoka-Stadium II konnte eine R0-Resektion bei neun von zehn Patienten (90%) erreicht werden. Unsere Daten entsprechen weitgehend den Ergebnissen großer Studien mit mehr als 100 Patienten . In diesen Studien lag der prozentuale Anteil der R0-resezierten Thymome im Masaoka-Stadium I ebenfalls bei 100%. Bei Thymomen im Stadium II lag die R0-Resektionsrate zwischen 43% und 100%, durchschnittlich bei 85%.

Die fortgeschrittenen Thymome im Masaoka-Stadium IVa ließen sich in unserer Studie nur in drei von sieben Fällen (42,9%) komplett resektieren. Damit liegt die R0-Resektionsrate im Stadium IVa über dem Durchschnitt oben genannter großer Studien (26%).

Die beste Behandlungsstrategie fortgeschrittener Thymome, bei denen die Möglichkeit einer vollständigen Tumorentfernung, wegen einer ausgeprägten Infiltration lebenswichtiger Organe, nicht gegeben ist, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Eine subtotale Resektion (Tumorebulking), bei der möglichst große Tumorteile unter Schonung lebenswichtiger von Tumorgewebe infiltrierter Organe chirurgisch reseziert werden, ist nach Auffassung einiger Autoren gerechtfertigt . Ein signifikant besseres Überleben subtotal resezierter Thymome (Tumorebulking) gegenüber nicht operierten Thymomen konnte Kondo et al nachweisen . Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusatznutzen von inkomplett resezierten Thymomen gegenüber einer alleinigen Biopsie aufzeigen .

Das Tumorstadium wird nach der Masaoka-Klassifikation eingeteilt . Neben dem Resektionsstatus konnte das Tumorstadium nach Masaoka in mehreren großen Studien als wichtigster prognostischer Faktor validiert werden . Dabei zeigt sich ein direkter Zusammenhang zwischen Tumorstadium und dem Auftreten von Rezidiven . Zwischen den nicht infiltrativen, umkapselten Thymomen (Stadium I), den lokal invasiv wachsenden Thymomen (Stadium II, III) und den Thymomen mit lokaler oder systemischer Metastasierung (Stadium IV) bestehen deutliche Unterschiede im rezidivfreien Überleben

und im Langzeitüberleben . In der größten Studie von Kondo et al. mit 1320 Patienten liegt die Inzidenz der Patienten mit einem Thymom im Stadium I bei 48,3%, im Stadium II bei 22,8%, im Stadium III bei 18,9%, Stadium IVa bei 6,8% und im Stadium IVb bei 3,2% .

Demgegenüber weist unser Patientenkollektiv überdurchschnittlich viele Patienten mit einem Thymom im Stadium IVa auf: In unserer Studie hatte das Thymom bei 30,4% der Patienten (7/23) entsprechend dem Masaoka-Stadium IVa bereits in die Pleura oder das Perikard metastasiert.

Die Rezidivrate der resezierten Thymome in der Studie von Kondo et al. lag im Stadium I, II, III und IV bei 0,9%, 4,1%, 28,4% und 34,3%. Die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten (JÜR) der Stadien I, II, III, IVa und IVb liegen in dieser Studie bei 100%, 98,4%, 88,7%, 70,6% und 52,8%. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der 5-JÜR zwischen dem Tumorstadium II und III und zwischen dem Stadium III und IVa.

In unserer Studie kam es nur bei einem Patienten mit einem Thymom im Stadium IIa zu einem lokalen Rezidiv. Bei zwei Thymuskarzinomen (WHO C) im Stadium III und IVa kam es postoperativ zu einer Progression des Tumors. Die übrigen sechs Patienten mit einem Thymom im Stadium IVa wurden im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes mit operativer Therapie, Chemotherapie und/oder Radiotherapie behandelt. Bei keinem Patienten entwickelte sich bis zu Studienende ein lokales Rezidiv.

Seit 2008 wird in unserer Klinik die Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) durchgeführt. Sie ist eine neue zusätzliche Therapieoption in der multimodalen Behandlung von Thymomen mit disseminierter pleuraler Metastasierung (Stadium IVa). Hierbei wird nach chirurgischer Zytoreduktion der betroffenen Seite intraoperativ ein Zytostatikum (Cisplatin) in den Pleuraraum appliziert. Durch die regionale Applikation des Zytostatikums in den Pleuraraum sind deutlich höhere Konzentrationen gegenüber einer systemischen Chemotherapie möglich. Die Hyperthermie erhöht zusätzlich die Ansprechrate des Zytostatikums auf mögliche verbliebene Tumorreste. Drei Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse, jedoch sind weitere Studien nötig um diese Therapie zu optimieren .

Die neue WHO-Klassifikation konnte in mehreren Studien als wichtiger prognostischer Faktor validiert werden . In der WHO-Klassifikation wird das biologische Verhalten des Tumors widerspiegelt . Detterbeck et al. kann in seiner Übersichtsarbeit von 11 Studien eine bessere Prognose der Thymome vom Subtyp A, AB und B1 gegenüber den Subtypen B2 und B3 nachweisen. Kondo et al. zeigen in ihrer Studie auf, dass die WHO-Klassifikation mit dem rezidivfreien Intervall, der Rezidivrate und dem Langzeitüberleben korreliert .

Thymome vom WHO-Subtyp C (Thymuskarzinome) unterscheiden sich eindeutig von den anderen Subtypen. Sie besitzen ein deutlich erhöhtes malignes Potential und haben eine schlechte Prognose. Kondo et al. stellen in ihrer Studie zum Metastasenverhalten von Thymustumoren eine deutlich erhöhte Neigung zur Lymphknotenmetastasierung bei Thymuskarzinomen heraus. Thymuskarzinome metastasierten in 26,8% der Fälle (49/183) in die angrenzenden mediastinalen Lymphknoten. Demgegenüber fanden sich bei Thymomen in nur 1,8% der Fälle (19/1064) mediastinale Lymphknotenmetastasen. Somit ist eine mediastinale Lymphknotendissektion im Rahmen der chirurgischen Tumorresektion insbesondere bei Thymuskarzinomen unabdingbar. Nach Detterbeck et al. sind Thymuskarzinome (WHO Subtyp C) konsequenterweise als eigenständige Tumorgruppe zu definieren .

Die Sonderstellung des WHO-Subtyps C (Thymuskarzinome) mit ihrem charakteristisch aggressiven Wachstumsverhalten und schlechten Langzeitüberleben konnte in unserer Studie bestätigt werden. Alle Patienten (n=2) mit einem Thymuskarzinom (WHO C) sind an den Folgen des Tumors verstorben. In der größten Studie von Kondo et al. lag die 5-JÜR der Patienten mit einem Thymuskarzinom (WHO C) bei 50,5%. Demgegenüber lag die 5-JÜR bei den übrigen Patienten (WHO Typ A, AB, B1, B2 und B3) bei 94,4%.

Bei Thymomen und Thymuskarzinomen kommt es häufig zum Auftreten von Rezidiven. Circa 80% der Rezidive manifestieren sich in Form eines Lokalrezidivs und entstehen intrathorakal. Am häufigsten treten Tumorreizidive als pleurale Zellaussaat auf der betroffenen Seite auf, gefolgt von mediastinalen Tumorreizidiven beispielsweise auf dem Perikard . Etwa die Hälfte der intrathorakalen Lokalrezidive hat zum Diagnosezeitpunkt bereits die Pleura oder das Perikard entsprechend dem Masaoka-Stadium IVa infiltriert . Rezidive werden aber auch, insbesondere bei den hochaggressiven Thymuskarzinomen, als Fernmetastasen außerhalb des Thorax vorgefunden. Hierbei sind Skelettmetastasen, Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen am häufigsten. Der Häufigkeitsgipfel für

das Auftreten von Rezidiven liegt bei einer Latenzzeit von ca. fünf Jahren nach der Primäroperation. Jedoch können Thymome auch nach langjähriger Latenz von mehr als 10 Jahren rezidivieren (Varianz 2 bis 16 Jahre). So wird in Studien von Tumorrezidiven nach einer Latenzzeit von über 30 Jahren berichtet. Daher ist eine langfristige Nachsorge aller malignen Thymustumoren gerechtfertigt .

Zwischen dem Tumorstadium und der Entstehung von Tumorrezidiven besteht ein Zusammenhang. Bei Thymomen in fortgeschrittenen Tumorstadien kommt es signifikant häufiger zur Entstehung von Lokalrezidiven . Auch die Zeitspanne zwischen der Thymektomie und dem Auftreten des Thymomrezidivs (rezidivfreies Intervall) hängt vom Tumorstadium ab. Thymome im Stadium I rezidivieren im Durchschnitt nach ca. 10 Jahren, während Thymome im Stadium II,III oder IV durchschnittlich nach ca. 3 Jahren rezidivieren . Die Lokalrezidivrate nach vollständiger Thymomresektion liegt in drei großen Studien mit >240 Patienten im Masaoka-Stadium I bei 1-4%, im Stadium II bei 4-13%, im Stadium III bei 16-28% und im Stadium IV bei 25-58% .

Die chirurgische Resektion spielt auch bei der Behandlung von Lokalrezidiven eine entscheidende Rolle. Bei anatomisch zugänglichen Thymomrezidiven steht die operative Entfernung des Rezidivs an erster Stelle. Mehrere Studien zeigen ein besseres Überleben bei operativer Therapie von Lokalrezidiven gegenüber alleiniger chemo- und strahlentherapeutischer Behandlung von Lokalrezidiven. In der Therapie von Lokalrezidiven befürworten viele Autoren ein aggressives chirurgisches Vorgehen um möglichst eine vollständige Resektion zu erreichen. Bei wiederholten Auftreten von Rezidiven sind auch Re-Operationen vertretbar .

Bei pleuralen Rezidiven muss über die Radikalität des operativen Vorgehens entschieden werden. Bei einzelnen Pleurametastasen können diese reseziert werden. Bei disseminierten pleuralen Metastasen muss zwischen einer radikalen Pleurektomie und einer Pleuropneumektomie abgewogen werden. Neben der chirurgischen Therapie ist die Hypertherme Intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) eine weitere vielversprechende zusätzliche Therapieoption in der multimodalen Behandlung von pleuralen Tumormetastasen .

Auch bei Rezidiven ist stets eine vollständige Resektion anzustreben, da sich auch hier der Resektionsstatus als wichtiger Prognosefaktor herausgestellt hat. Bei vollständig resezierten Lokalrezidiven ist die 10-Jahres-Überlebensrate deutlich höher als bei inkomplett resezierten Lokalrezidiven. Auch Zweitrezidive treten bei vollständiger

Rezidivresektion seltener auf . Durchschnittlich liegen die 5-Jahresüberlebensraten von Patienten nach Rezidivoperation bei ca. 40 – 50%, wobei Patienten mit lokoregional begrenztem Rezidiv eine bessere Prognose haben als Patienten mit bereits in Nachbarorgane infiltrativ gewachsener Tumorrezidive oder Patienten mit extrathorakaler Metastasierung .

In unserer Studie kam es bei einem Drittel (2/6) der inkomplett resezierten Thymome (R1, R2) zu einer Progression des Tumors. Bei beiden Thymomen handelte es sich histologisch um ein Thymuskarzinom (WHO Typ C) im fortgeschrittenen Tumorstadium (Masaoka III und Masaoka IVa).

Ein lokales Tumorrezidiv trat nur bei einem Patienten (1/23) auf. Der Patient ist zwei Jahre und 10 Monate nach der operativen Resektion des lokalen Rezidivs tumorfrei am Leben. Das rezidivfreie Überleben der 17 Patienten nach kompletter (R0) Thymomresektion liegt somit nach zwei Jahren (24 Monate) bei 100% und nach fünf Jahren (60 Monate) bei 85%.

Die intraoperative Letalität und frühpostoperative Letalität (30-Tage-Letalität) unserer Studie lag jeweils bei 0%.

Insgesamt ist die chirurgische Resektion von Thymomen via medianer Sternotomie, insbesondere bei niedrigen Tumorstadien, mit einem geringen Risiko verbunden. In drei größeren Studien mit über 100 Patienten lag die intraoperative Letalität jeweils unter 2% . Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 52,9 Monaten sind noch 93,3% (21/23) der thymomektomierten Patienten am Leben. Bis zum Studienende sind zwei Patienten an den Folgen des Tumors verstorben. Somit beträgt die Gesamtletalität aller Patienten innerhalb der Studienbeobachtungszeit 8,7% (2/ 23).

Die kumulativen 2- bzw. 5- Jahres-Überlebensraten (JÜR) der 23 Patienten betragen 95% bzw. 87,8%.

Vergleichbare Überlebensraten finden sich in größeren retrospektiven Studien: In der Studie von Margaritora et al. mit 315 Patienten sind innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von 104 Monaten 4,8% (15 von 315 Patienten) an den Folgen eines Tumorrezidivs oder einer Tumorprogression verstorben. In der Studie liegen die kumulativen Langzeitüberlebensraten der Patienten nach 5-, 10-, 20-, 30-, und 35-Jahren bei 89.9%, 84.1%, 73%, 58.6%, und 58.6% .

In einer Studie von Regnard et al. mit 307 Patienten beträgt die tumorbedingte Letalität nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8 Jahren 9,3% (32 von 299 Patienten). In unserer Studie liegt die kumulative 10- bzw. 15-Jahres Überlebensrate bei 67% bzw. 57% .

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie werden die Langzeitergebnisse der Therapie von 23 Patienten mit Thymom dargestellt, die im Zeitraum von Dezember 1997 bis Mai 2010 in der Abteilung für Thoraxchirurgie (Klinik für Herz-, Thorax- und herznahen Gefäßchirurgie) am Universitätsklinikum Regensburg thymektomiert wurden.

In Übereinstimmung mit früheren Studien konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass die chirurgische Resektion von Thymomen eine sichere und effektive Therapie ist, durch die sich niedrige Rezidivraten und ein gutes Langzeitüberleben erreichen lässt.

Bei allen potentiell resektablen Thymomen sollte umgehend eine operative Resektion mit anliegendem Thymusgewebe durchgeführt werden. Wenn klinisch möglich, sollte hierbei eine möglichst vollständige en-bloc-Resektion des Tumorgewebes unter Einschluss des mediastinalen Fettgewebes, angrenzender Lymphknoten mitsamt leicht resezierbarer, infiltrierter Nachbarstrukturen erfolgen.

Patienten mit komplett resezierten (R0) Thymom haben eine deutlich bessere Langzeitüberlebensprognose.

Die Sonderstellung der Thymuskarzinome (WHO C) mit ihrem charakteristisch aggressiven Wachstumsverhalten und schlechten Langzeitüberleben konnte in unserer Arbeit bestätigt werden.

Lokal fortgeschrittenen Thymome (Stadium III und IVa) sollten stets im Rahmen multimodaler Therapieansätze behandelt werden. Übereinstimmend mit der gegenwärtigen Literatur konnte in unserer Studie aufgezeigt werden, dass sich auch bei lokal fortgeschrittenen Thymomen (Stadium III und IVa) gute Langzeitergebnisse erzielen lassen, wenn diese im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. In der multimodalen Behandlung wurden auch innovative Therapieoptionen wie die Hyperthermie intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITHOC) bei disseminierter pleuraler Metastasenbildung eingesetzt. In der Therapie lokal fortgeschrittener Thymome gibt es noch keine allgemein gültigen Therapieschemata. Weitere prospektive,

multizentrische Studien sind nötig, um die multimodalen Therapiekonzepte in der Behandlung fortgeschrittener Thymome weiter zu optimieren und die optimale Therapie für diese Patienten zu definieren.

6.1 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist mehrere limitierende Faktoren auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken sind:

Ein wichtiger limitierender Faktor ist das retrospektive und nicht-randomisierte Studiendesign der Studie. Ein weiterer Limitationsfaktor ist die geringe Probandenzahl (23 Patienten) dieser Studie, die sich aus der sehr niedrigen Inzidenz von malignen Tumoren der Thymusdrüse ergibt. Für fortgeschrittene Thymome haben sich innerhalb des langen Studienzeitraums neue zusätzliche Behandlungsmodalitäten etabliert. Durch die unterschiedlichen Behandlungskonzepte der fortgeschrittenen Thymome ist eine Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse nur bedingt möglich. Sämtliche Daten wurden von

7. Literaturverzeichnis

1. Thies, E., [Thymus neoplasms]. Tumoren des Thymus. Bruns' Beiträge für klinische Chirurgie, 1972. 219(7): p. 619-38.
2. Luosto, R., Jyrälä, A., Koikkalainen, K., Franssila, K., et al., Thymomas and thymic cysts. Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1977. 11(1): p. 61-6.
3. Lennert, K.A. and G. Hepp, [On the clinical features of thymus tumors]. Zur Klinik der Thymustumoren. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 1968. 93(35): p. 1649-54.
4. Friedman, N.B., Tumors of the thymus. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1967. 53(2): p. 163-82.
5. Dyer, N.H., Cystic thymomas and thymic cysts. A review. Thorax, 1967. 22(5): p. 408-21.
6. Bertelsen, S., Malmström, J., Heerfordt, J., Pedersen, H., et al., Tumours of the thymic region. Symptomatology, diagnosis, treatment, and prognosis. Thorax, 1975. 30(1): p. 19-25.
7. Seewald, M., Zur Problematik der Thymome und Thymustumoren unter besonderer Berücksichtigung ihrer chirurgischen Behandlung und ihres Zusammenhangs mit der Myasthenia gravis. . Dissertation 1983. Münster, med. Fakultät.
8. Seeber S., Schütte H.J., Therapiekonzepte Onkologie. Springer Berlin, 2003 (4. Auflage). p. 742-767, ISBN/EAN: 978-3-540-41319-6.
9. Bölükbas S., Kudelin N., Schirren J., Was gibt es neues in der Chirurgie des vorderen Mediastinums? Was gibt es neues in der Chirurgie? Jahrbuch 2010, 2010. p. 231 - 238.
10. De Jong, Blaauwgeers, J. L., Schaapveld, M., Timens, W., Klinkenberg, T. J., Groen, H. J., et al., Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. Eur J Cancer, 2008. 44(1): p. 123-30.
11. Engels, E.A., Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol, 2010. 5(10 Suppl 4): p. S260-5.
12. Rothstein, D.H., Voss, S. D., Isakoff, M., Puder, M., et al., Thymoma in a child: case report and review of the literature. Pediatr Surg Int, 2005. 21(7): p. 548-51.
13. Detterbeck, F.C., Parsons, A.M., et al., Thymic tumors. Ann Thorac Surg, 2004. 77(5): p. 1860-9.
14. Cameron, Neoplasms of the mediastinum. Cancer: Principles and Practice of Oncology 2001.

15. Child, C.G., Donovan, A.G., Surgery and the thymus. *Am J Surg*, 1958. 95(3): p. 366-70.
16. Schmidt-Wolf, I.G., Rockstroh, J. K., Schuller, H., Hirner, A., Grohe, C., Muller-Hermelink, H. K., Huhn, D., et al., Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol*, 2003. 82(2): p. 69-76.
17. Azoulay, S., Adem, C., Gatineau, M., Finet, J. F., Bakdach, H., Regnard, J. F., Capron, F., et al., Pericardial ectopic thymoma. *Virchows Arch*, 2005. 446(2): p. 185-8.
18. Kadouch, R., et al., [Pleural thymoma. Apropos of a case and review of the literature]. *J Radiol*, 1989. 70(8-9): p. 491-6.
19. Bakshi, J., Ghosh, S., Pragache, G., Vaiphei, K., Gupta, N., et al., Ectopic cervical thymoma in the submandibular region. *J Otolaryngol*, 2005. 34(4): p. 223-6.
20. Souadjian, J.V., Enriquez, P., Silverstein, M. N., Pepin, J. M., et al., The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med*, 1974. 134(2): p. 374-9.
21. Marx, A., Willcox, N., Leite, M.I., Chuang, W.Y., Schalke, B., Nix, W., Ströbel, P., et al., Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*, 2010. 43(5-6): p. 413-27.
22. Venuta, F., Anile, M., Diso, D., Vitolo, D., Rendina, E. A., De Giacomo, T., Francioni, F., Coloni, G. F., et al., Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. 37(1): p. 13-25.
23. Rosenow, E.C., and Hurley, B.T., Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med*, 1984. 144(4): p. 763-70.
24. Masaoka, A., Monden, Y., Nakahara, K., Tanioka, T., et al., Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, 1981. 48(11): p. 2485-92.
25. Strobel, P., Bauer, A., Puppe, B., Kraushaar, T., Krein, A., Toyka, K., Gold, R., Semik, M., Kiefer, R., Nix, W., Schalke, B., Muller-Hermelink, H. K., Marx, A. et al., Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg Today*, 2005. 35(10): p. 805-11.
26. Rosai, J., Sobin, L., Histological typing of tumours of the thymus. In: World Health Organization, ed. *International histological classification of tumours*. Heidelberg: Springer, 1999: 1-16., 1999.
27. Kondo, K. and Monden, Y., Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(3): p. 878-84; discussion 884-5.
28. Okereke, I.C., Kesler, K. A., Morad, M. H., Mi, D., Rieger, K. M., Birdas, T. J., Badve, S., Henley, J. D., Turrentine, M. W., Nelson, R. P., Loehrer, P. J., et al., Prognostic indicators after surgery for thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2010. 89(4): p. 1071-7; discussion 1077-9.

29. Wright, C.D., Management of thymomas. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 65(2): p. 109-20.
30. Leonhardt, Anatomie des Menschen Band II. Rauber/Kopsch, 1987., p.: 103-109, ISBN: 3-13-503401-1.
31. Benninghoff, A., Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1: Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem Anatomie 1 2008., p.: 632- 634, ISBN: 978-3-437-42342-0.
32. W Linß, J.F., Histologie. De Gruyter Verlag, 1998. ISBN-10: 3110140322. p.: 124-127, ISBN-10: 3110140322.
33. O Bucher, H.W., Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Verlag Hans Huber, 1997 (12. Auflage). p.: 284-290, ISBN/EAN:978-3-456-82785-8.
34. L. C. Junqueira, J.C., R. O. Kelley, Histologie. Springer Berlin, 2001 (5. Auflage). p.: 229-236, ISBN: 978-3-540-41858-0.
35. Gerhard Aumüller, G.A., Andreas Doll, Thieme - Duale Reihe Anatomie. 2010 (2. Auflage). p.: 148, ISBN-10: 3131360429.
36. Renate Lüllmann-Rauch, F.P., Taschenlehrbuch Histologie. Thieme: Aktuelle Neurologie, 2012 (4. Auflage). p.: 343-347, ISBN-10: 313129244X.
37. Bernatz, P.E., Khonsari, S., Harrison, E. G., Jr. Taylor, W. F., et al., Thymoma: factors influencing prognosis. Surg Clin North Am, 1973. 53(4): p. 885-92.
38. Detterbeck, F.C., Clinical value of the WHO classification system of thymoma. Ann Thorac Surg, 2006. 81(6): p. 2328-34.
39. Rosai, J., Levine, G.D., Tumors of the thymus. Atlas of pathology 1976. 2nd series(Washington DC: Armed forces Institute of pathology, S. 34-153).
40. Muller-Hermelink, H.K., Marino, M., Palestro, G., Pathology of thymic epithelial tumors. Curr Top Pathol, 1986. 75: p. 207-68.
41. Eng, T.Y., Fuller, C. D., Jagirdar, J., Bains, Y., Thomas, C. R., Jr., et al., Thymic carcinoma: state of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 59(3): p. 654-64.
42. Okumura, M., Ohta, M., Tomiyama, N., Minami, M., Hirabayashi, H., Matsuda, H., et al., [WHO classification in thymoma]. Kyobu Geka, 2002. 55(11): p. 916-20.
43. Kim, D.J., Yang, W. I., Choi, S. S., Kim, K. D., Chung, K. Y., et al., Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest, 2005. 127(3): p. 755-61.

44. Suster, S., Rosai, J., Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*, 1991. 67(4): p. 1025-32.
45. Cowen, D., Richaud, P., Mornex, F., Bachelot, T., Jung, G. M., Mirabel, X., Marchal, C., Lagrange, J. L., Rambert, P., Chaplain, G., et al., Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiother Oncol*, 1995. 34(1): p. 9-16.
46. Verley, J.M., Hollmann, K.H., Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer*, 1985. 55(5): p. 1074-86.
47. Gamondes, J.P., Balawi, A., Greenland, T., Adleine, P., Mornex, J. F., Zhang, J., Maret, G., et al., Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1991. 5(3): p. 124-31.
48. Yamakawa, Y., Masaoka, A., Hashimoto, T., Niwa, H., Mizuno, T., Fujii, Y., Nakahara, K., et al., A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer*, 1991. 68(9): p. 1984-7.
49. Morgenthaler, T.I., Brown, L. R., Colby, T. V., Harper, C. M., Jr. Coles, D. T., et al., Thymoma. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68(11): p. 1110-23.
50. Marx, A., Muller-Hermelink, H.K., Strobel, P., The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 998: p. 223-36.
51. Muller-Hermelink, H.K., Marx, P., Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med*, 1999. 31 Suppl 2: p. 5-14.
52. Drachmann, Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994. 330: 1797-810.
53. Schneider-Gold, C., Hartung, H.P., Myasthenia gravis: pathology, diagnosis and treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2004. 72(1): p. 45-56; quiz 56-7.
54. Schneider-Gold, C., Toyka, K.V., Myasthenia gravis - Pathogenese und Immuntherapie. *Dtsch Arztebl*, 2007, 104(7), A-420 / B-368 / C-356.
55. Stremmel, C., Passlick. B., Surgery of mediastinal tumors. *Chirurg*, 2008. 79(1): p. 9-10, 12-7.
56. Maher, M.M., Shepard, J.A., Imaging of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 17(1): p. 12-9.
57. Marienhagen, J., Schalke, B., Aebert, H., Held, P., Eilles, C., Bogdahn, U., et al., Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application. *Pathol Res Pract*, 1999. 195(8): p. 575-81.
58. Lastoria, S., Vergara, E., Palmieri, G., Acampa, W., Varrella, P., Caraco, C., Bianco, R. A., Muto, P., Salvatore, M., et al., In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 1998. 39(4): p. 634-9.

59. Lastoria, S., Palmieri, G., Muto, P., Lombardi, G., et al., Functional imaging of thymic disorders. *Ann Med*, 1999. 31 Suppl 2: p. 63-9.
60. Siewert, J.-R., Chirurgie. Springer Berlin, 2012 (9. Auflage)., p. 379-383, ISBN 978-3-642-11331-4
61. Thomas, C.R., Wright, C.D., Loehrer, P.J., Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol*, 1999. 17(7): p. 2280-9.
62. Wright C.D., Pleuropneumonectomy for the treatment of Masaoka stage IVA thymoma. . *Ann Thorac Surg* 2006. 82:1234—9.
63. Huang J, R.N., Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, Rush V., Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. . *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007.
64. Regnard, J.F., Magdeleinat, P., Dromer, C., Dulmet, E., de Montpreville, V., Levi, J. F., Levasseur, P., et al., Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 112(2): p. 376-84.
65. Venuta, F., Rendina, E. A., Longo, F., De Giacomo, T., Anile, M., Mercadante, E., Ventura, L., Osti, M. F., Francioni, F., Coloni, G. F., et al., Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(6): p. 1866-72; discussion 1872.
66. Stremmel, C., Dango, S., Thiemann, U., Kayser, G., Passlick, B.et al., Thymoma--incidence, classification and therapy. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. 132(40): p. 2090-5.
67. Refaely, Y., Simansky, D. A., Paley, M., Gottfried, M., Yellin, A., et al., Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(2): p. 366-70.
68. de Bree, E., van Ruth, S., Rutgers, E. J., Zoetmulder, F. A., et al., Intraoperative hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy for pleural metastases of thymic neoplasms. *Eur J Surg Oncol*, 2002. 28(6): p. 685-6.
69. Hofmann, H.S., Wiebe, K., Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. *Chirurg*, 2010. 81(6): p. 557-62.
70. Ried, M., Guth, H., Potzger, T., Diez, C., Neu, R., Schalke, B., Hofmann, H. S., et al., Surgical resection of thymoma still represents the first choice of treatment. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 60(2): p. 145-9.
71. Dango, S., Passlick, B., Thiemann, U., Kayser, G., Stremmel, C., et al., The role of a pseudocapsula in thymic epithelial tumors: outcome and correlation with established prognostic parameters. Results of a 20-year single centre retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2009. 4: p. 33.

72. Nakahara, K., Ohno, K., Hashimoto, J., Maeda, H., Miyoshi, S., Sakurai, M., Monden, Y., Kawashima, Y., et al., Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. 95(6): p. 1041-7.
73. Lewis, J.E., Wick, M. R., Scheithauer, B. W., Bernatz, P. E., Taylor, W. F., et al., Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer*, 1987. 60(11): p. 2727-43.
74. Engels, E.A., Pfeiffer, R.M., Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*, 2003. 105(4): p. 546-51.
75. Maggi, G., Casadio, C., Cavallo, A., Cianci, R., Molinatti, M., Ruffini, E., et al., Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg*, 1991. 51(1): p. 152-6.
76. Wilkins, K.B., Sheikh, E., Green, R., Patel, M., George, S., Takano, M., Diener-West, M., Welsh, J., Howard, S., Askin, F., Bulkley, G. B., et al., Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg*, 1999. 230(4): p. 562-72; discussion 572-4.
77. Blumberg, D., Port, J. L., Weksler, B., Delgado, R., Rosai, J., Bains, M. S., Ginsberg, R. J., Martini, N., McCormack, P. M., Rusch, V., et al., Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg*, 1995. 60(4): p. 908-13; discussion 914.
78. Quintanilla-Martinez, L., Wilkins, E. W., Jr., Ferry, J. A., Harris, N. L., et al., Thymoma--morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunohistologic features: a study of 122 cases. *Hum Pathol*, 1993. 24(9): p. 958-69.
79. Pan, C.C., Wu, H. P., Yang, C. F., Chen, W. Y., Chiang, H., et al., The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol*, 1994. 25(9): p. 893-9.
80. Elert, O., Buchwald, J., Wolf, K., Epithelial thymus tumors--therapy and prognosis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. 36(2): p. 109-13.
81. Clark, R.E., Marbarger, J. P., West, P. N., Spratt, J. A., Florence, J. M., Roper, C. L., Ferguson, T. B., Weldon, C. S., et al., Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. Long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980. 80(5): p. 696-701.
82. Fischer, J.E., Grinvalski, H. T., Nussbaum, M. S., Sayers, H. J., Cole, R. E., Samaha, F. J., et al., Aggressive surgical approach for drug-free remission from myasthenia gravis. *Ann Surg*, 1987. 205(5): p. 496-503.
83. Hankins, J.R., Mayer, R. F., Satterfield, J. R., Turney, S. Z., Attar, S., Sequeira, A. J., Thompson, B. W., McLaughlin, J. S., et al., Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. *Ann Surg*, 1985. 201(5): p. 618-25.
84. Olanow, C.W., Wechsler, A. S., Sirotkin-Roses, M., Stajich, J., Roses, A. D., et al., Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987. 505: p. 595-606.

85. Baumgartner, R.W., Waespe, W., The therapy of myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch Med Wochenschr*, 1991. 116(4): p. 148-54.
86. Moore, K.H., McKenzie, P. R., Kennedy, C. W., McCaughan, B. C., et al., Thymoma: trends over time. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(1): p. 203-7.
87. Pan, C.C., Chen, P. C., Wang, L. S., Chi, K. H., Chiang, H., et al., Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2406-11.
88. Jung, K.J., Lee, K. S., Han, J., Kim, J., Kim, T. S., Kim, E. A., et al., Malignant thymic epithelial tumors: CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 176(2): p. 433-9.
89. Fernidand, B., Gupta, P., Kramer, E.L., Spectrum of thymic uptake at 18-FDG PET. *Radiographics* 2004. 24(6): 1611-1616.
90. Shin, H.J., Katz, R.L., Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to the differential diagnosis. *Acta Cytol*, 1998. 42(4): p. 855-64.
91. Assad MW, P.L., Otis, C.N., Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the Mediastinum. *Diagn Cytopathology*, 2007. 35: 705-709.
92. Kattach, H., Hasan, S., Clelland, C., Pillai, R., et al., Seeding of stage I thymoma into the chest wall 12 years after needle biopsy. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 323-4.
93. Nagasaka, T., Nakashima, N., Nunome, H., Needle tract implantation of thymoma after transthoracic needle biopsy. *J Clin Pathol*, 1993. 46(3): p. 278-9.
94. Monden, Y., Nakahara, K., Iioka, S., Nanjo, S., Ohno, K., Fujii, Y., Hashimoto, J., Kitagawa, Y., Masaoka, A., Kawashima, Y., et al., Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg*, 1985. 39(2): p. 165-9.
95. Persico, G., Martignetti, A., Imbriani, A., Montella, L., Aprea, G., Coto, M., Persico, F., Palmieri, G., et al., Role of surgery in thymic disorders. *Ann Med*, 1999. 31 Suppl 2: p. 70-2.
96. Matsushima, S., Yamamoto, H., Egami, K., Suzuki, S., Tanaka, S., et al., Evaluation of the prognostic factors after thymoma resection. *Int Surg*, 2001. 86(2): p. 103-6.
97. Landreneau, R.J., Dowling, R. D., Castillo, W. M., Ferson, P. F., et al., Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg*, 1992. 54(1): p. 142-4.
98. Yim, A.P., Video-assisted thoracoscopic resection of anterior mediastinal masses. *Int Surg*, 1996. 81(4): p. 350-3.
99. Roviato, G., Varoli, F., Nucca, O., Vergani, C., Maciocco, M., et al., Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest*, 2000. 117(4): p. 1179-83.

100. Ruckert, J.C., Gellert, K., Muller, J.M., Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc*, 1999. 13(9): p. 943-6.
101. Cheng, Y.J., Wu, H. H., Chou, S. H., Kao, E. L., et al., Video-assisted thoracoscopic management of mediastinal tumors. *JSLs*, 2001. 5(3): p. 241-4.
102. Davenport, E., Malthaner, R.A., The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2008. 86(2): p. 673-84.
103. Hu, E., Levine, J., Chemotherapy of malignant thymoma. Case report and review of the literature. *Cancer*, 1986. 57(6): p. 1101-4.
104. Kim, E.S., Putnam, J. B., Komaki, R., Walsh, G. L., Ro, J. Y., Shin, H. J., Truong, M., Moon, H., Swisher, S. G., Fossella, F. V., Khuri, F. R., Hong, W. K., Shin, D. M., et al., Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer*, 2004. 44(3): p. 369-79.
105. Rea, F., Sartori, F., Loy, M., Calabro, F., Fornasiero, A., Daniele, O., Altavilla, G., et al., Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 106(3): p. 543-9.
106. Lucchi, M., Davini, F., et al., Advanced Stage Thymomas and Thymic Carcinomas: Result of Multimodality Treatments. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79:1840-1844.
107. Yagi K, Hirata, T., et al., Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. . *Ann Thorac Surg*, 1996. 61:521-4.
108. Ribet, M., Voisin, C., Pruvot, F.R., et al., Lympho-epithelial thymomas: a retrospective study of 88 resections. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1988. 2:261-4.
109. Akaogi, E., Ohara, K., et al., Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels *J Surg Oncol*, 1996. 63:17-22.
110. Fuller, C.D., Ramahi, E. H., Aherne, N., Eng, T. Y., Thomas, C. R., Jr., et al., Radiotherapy for thymic neoplasms. *J Thorac Oncol*, 2010. 5(10 Suppl 4): p. S327-35.
111. Singhal, S., Shrager, J. B., Rosenthal, D. I., LiVolsi, V. A., Kaiser, L. R. et al., Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(5): p. 1635-41; discussion 1641-2.
112. Haniuda, M., Morimoto, M., Nishimura, H., Kobayashi, O., Yamanda, T., Iida, F., et al., Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg*, 1992. 54(2): p. 311-5.
113. Zhang, H., Lu, N., Wang, M., Gu, X., Zhang, D., et al., Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)*, 1999. 112(2): p. 136-8.

114. Johnson, S.B., Eng, T. Y., Giaccone, G., Thomas, C. R., Jr., et al., Thymoma: update for the new millennium. *Oncologist*, 2001. 6(3): p. 239-46.
115. Curran, W.J., Jr., Kornstein, M. J., Brooks, J. J., Turrisi, A. T., et al., Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol*, 1988. 6(11): p. 1722-7.
116. Urgesi, A., Monetti, U., Rossi, G., Ricardi, U., Casadio, C., et al., Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol*, 1990. 19(3): p. 273-80.
117. Ogawa, K., Uno, T., Toita, T., Onishi, H., Yoshida, H., Kakinohana, Y., Adachi, G., Itami, Resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer*, 2002. 94(5): p. 1405-13.
118. Fernandes, A.T., Shinohara, E. T., Guo, M., Mitra, N., Wilson, L. D., Rengan, R., Metz, J. M., et al., The role of radiation therapy in malignant thymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Thorac Oncol*, 2010. 5(9): p. 1454-60.
119. Ferone, D., van Hagen, M. P., Kwekkeboom, D. J., van Koetsveld, P. M., Mooy, D. M., Lichtenauer-Kaligis, E., Schonbrunn, A., Colao, A., Lamberts, S. W., Hofland, L. J., et al., Somatostatin receptor subtypes in human thymoma and inhibition of cell proliferation by octreotide in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(4): p. 1719-26.
120. Palmieri, G., Lastoria, S., Colao, A., Vergara, E., Varrella, P., Biondi, E., Selleri, C., Catalano, L., Lombardi, G., Bianco, A. R., Salvatore, M., et al., Successful treatment of a patient with a thymoma and pure red-cell aplasia with octreotide and prednisone. *N Engl J Med*, 1997. 336(4): p. 263-5.
121. Loehrer, P.J., Sr., Wang, W., Johnson, D. H., Aisner, S. C., Ettinger, D. S., et al., Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2): p. 293-9.
122. Schalke, B., Gutmann, N., Wiebe, K. , Marienhagen, J., Schuierer, G., Ströbel, P., Bogdahn, U., Marx, A., Untersuchung zur neoadjuvanten Therapy mit Sandostatin®-LAR® plus Prednisolon von primär nicht operablen Thymomen bei Patienten mit und ohne Paraneoplastischer Myasthenie. *Thieme: Aktuelle Neurologie*, 2007. 34 - V342(DOI: 10.1055/s-2007-987614).
123. Lardinois, D., Rechsteiner, R., Lang, R. H., Gugger, M., Betticher, D., von Briel, C., Krueger, T., Ris, H. B., et al., Prognostic relevance of Masaoka and Muller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(5): p. 1550-5.
124. Wang, L.S., Huang, M. H., Lin, T. S., Huang, B. S., Chien, K. Y., et al., Malignant thymoma. *Cancer*, 1992. 70(2): p. 443-50.
125. Venuta, F., Rendina, E. A., Pescarmona, E. O., De Giacomo, T., Vegna, M. L., Fazi, P., Flaishman, I., Guarino, E., Ricci, C., et al., Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg*, 1997. 64(6): p. 1585-91; discussion 1591-2.

126. Pich, A., Chiarle, R., Chiusa, L., Ponti, R., Geuna, M., Casadio, C., Maggi, G., Palestro, G., et al., Long-term survival of thymoma patients by histologic pattern and proliferative activity. *Am J Surg Pathol*, 1995. 19(8): p. 918-26.
127. Etienne, T., Deleaval, P. J., Spiliopoulos, A., Megevand, R., et al., Thymoma: prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1993. 7(9): p. 449-52.
128. Rena, O., Papalia, E., Maggi, G., Oliaro, A., Ruffini, E., Filosso, P., Mancuso, M. Novero, D., Casadio, C., et al., World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer*, 2005. 50(1): p. 59-66.
129. Sonobe, S., Miyamoto, H., Izumi, H., Nobukawa, B., Futagawa, T., Yamazaki, A. Oh, T., Uekusa, T., Abe, H., Suda, K., et al., Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 11(6): p. 367-73.
130. Lucchi, M., Basolo, F., Ribechini, A., Ambrogi, M. C., Bencivelli, S., Fontanini, G., Angeletti, C. A., Mussi, A., et al., Thymomas: clinical-pathological correlations. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006. 47(1): p. 89-93.
131. Nakagawa, K., Asamura, H., Matsuno, Y., Suzuki, K., Kondo, H., Maeshima, A., Miyaoka, E., Tsuchiya, R., et al., Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 126(4): p. 1134-40.
132. Kondo, K., Yoshizawa, K., et al., WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2004. 77: 1183-1188.
133. Kondo, K., Monden, Y. et al., Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. . *Ann Thorac Surg*, 2003. 76: 1859-1864.
134. Suster, S., Moran, C.a., Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*, 1999. 111(6): p. 826-33.
135. Wright, C.D., Choi, N.C., Wain, J.C., et al., Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVa thymic tumors. *Ann Thorac Surg*, 2008. 85:385-389.
136. Lucchi, M., Davini, F., et al., Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 137:1185-1189.
137. Ruffini, E., Mancuso, M., Oliaro, A., Casadio, C., Cavallo, A., Ciani, R., Filosso, P. L., Molinatti, M., Porrello, C., Cappello, N., Maggi, G., et al., Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 113(1): p. 55-63.
138. Regnard, J.F., Zinzindohoue, F., Magdeleinat, P., Guibert, L., Spaggiari, L., Levasseur, P., et al., Results of re-resection for recurrent thymomas. *Ann Thorac Surg*, 1997. 64(6): p. 1593-8.

139. Maggi, G., Giaccone, G., Donadio, M., Ciuffreda, L., Dalesio, O., Leria, G., Trifiletti, G., Casadio, C., Palestro, G., Mancuso, M., et al., Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer*, 1986. 58(3): p. 765-76.
140. Rea, F., Marulli, G., Girardi, R., Bortolotti, L., Favaretto, A., Galligioni, A., Sartori, F., et al., Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. 26(2): p. 412-8.

8. Anhang

8.1 Publikation

2012

Ried M, Guth H, Potzger T, Diez C, Neu R, Schalke B, Hofmann HS.

Surgical resection of thymoma still represents the first choice of treatment.

Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 60(2): p. 145-9.

8.2. Curriculum Vitae

8.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei all jenen herzlich danken, die durch ihre Mithilfe und Unterstützung die Verfassung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Zunächst gilt mein herzlicher Dank Herrn Professor Hofmann für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, die Möglichkeit zur Anfertigung der Dissertation an seiner Fachabteilung, sowie die optimale Betreuung und Unterstützung als Doktorvater.

Außerdem danke ich Herrn Professor Schalke für die freundliche Mithilfe und Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ried für die hervorragende und hilfsbereite Betreuung meiner Arbeit. Seine Unterstützung, Anregungen und Motivation haben wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus danke ich allen Ärzten und beteiligten Mitarbeitern der Abteilung für Thoraxchirurgie für Ihre Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meinen lieben Eltern, die mich stets liebevoll begleitet und unterstützt haben.

8.4. Selbständigkeitserklärung

Ich, Hannes Guth geboren am 23.07.1982 in Sindelfingen erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 06.12.2013

Hannes Guth